

Received: 2016.03.23  
Accepted: 2017.03.27  
Published: 2017.08.21

## Rola czynników troficznych i procesów zapalnych w neuroprotekcji indukowanej wysiłkiem w chorobie Parkinsona\*

### The role of trophic factors and inflammatory processes in physical activity-induced neuroprotection in Parkinson's disease

Ewelina Pałasz<sup>1</sup>, Agnieszka Bąk<sup>1</sup>, Anna Gąsiorowska<sup>1,2</sup>, Grażyna Niewiadomska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

<sup>2</sup> Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

#### Streszczenie

Komórki glejowe oraz neurotrofiny odgrywają ważną rolę w zachowaniu homeostazy ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a zaburzenia ich funkcjonowania mogą doprowadzić do wielu chorób układu nerwowego, w tym choroby Parkinsona (chP). Prowadzone od lat badania kliniczne dostarczają dowodów na to, iż umiarkowany wysiłek fizyczny dostosowany do aktualnego stanu zdrowia pacjentów z chP wspomaga leczenie farmakologiczne, spowalnia narastanie zaburzeń ruchowych oraz wydłuża okres niezależności chorych od osób trzecich. Aktywność fizyczna zapobiega obumieraniu neuronów dopaminergicznych przez hamowanie stanu zapalnego, redukcję stresu oksydacyjnego oraz stymulację wytwarzania i uwalniania endogennych czynników troficznych. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat przeciwzapalnych i neuroprotektoryjnych właściwości wysiłku fizycznego, jako terapii wspomagającej przebieg choroby Parkinsona.

#### Słowa kluczowe:

choroba Parkinsona • aktywność fizyczna • czynniki neurotroficzne • neuroprotekcja • czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego – BDNF • czynnik wzrostu pochodzenia glejowego – GDNF • procesy zapalne

#### Summary

Glial cells and neurotrophins play an important role in maintaining homeostasis of the CNS. Disturbances of their function can lead to a number of nervous system diseases, including Parkinson's disease (PD). Current clinical studies provide evidence that moderate physical activity adapted to the health status of PD patients can support pharmacological treatment, slow down the onset of motor impairments, and extend the patients period of independence. Physical activity, by stimulating the production and release of endogenous trophic factors, prevents the neurodegeneration of dopaminergic neurons via inhibition of inflammatory processes and the reduction of oxidative stress. The aim of this study is to present the current state of knowledge for the anti-inflammatory and neuroprotective properties of physical activity as a supportive therapy in Parkinson's disease.

#### Keywords:

Parkinson's disease • physical activity • neurotrophins • neuroprotection • brain derived neurotrophic factor • glial cell-derived neurotrophic factor • inflammatory process

\*Praca finansowana przez Narodowe Centrum Nauki, projekt badawczy nr 2014/15/B/NZ4/05041.

|                       |                                                                                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Full-text PDF:</b> | <a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1245417">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1245417</a> |
| <b>DOI:</b>           | 10.5604/01.3001.0010.3850                                                                             |
| <b>Word count:</b>    | 5446                                                                                                  |
| <b>Tables:</b>        | –                                                                                                     |
| <b>Figures:</b>       | 2                                                                                                     |
| <b>References:</b>    | 101                                                                                                   |

**Adres autorki:** dr hab. Grażyna Niewiadomska, prof. nadzwyczajny PAN, Pracownia Badań Przedklinicznych Chorób Neurodegeneracyjnych Instytutu M. Nenckiego PAN, ul. L. Pasteura 3, 02-093 Warszawa; e-mail: g.niewiadomska@nencki.gov.pl

**Wykaz skrótów:** **6-OHDA** – 6-hydroksydopamina (6-hydroxydopamine), **AAV** – wirus towarzyszący adenowirusom (adeno-associated virus), **ARG1** – arginaza 1 (arginase 1), **ATP** – adenozylo 5'-trifosforan (adenosine 5'-triphosphate), **BDNF** – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor), **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index), **cAMP** – cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan (3',5'-cyclic adenosine monophosphate), **CD206** – receptor rozpoznający patogeny (mannose receptor), **CDNF** – mózgowy dopaminowy czynnik neurotroficzny (cerebral dopamine neurotrophic factor), **chP** – choroba Parkinsona (Parkinson's disease), **CREB** – białko wiążące z elementem odpowiedzi na cAMP (cAMP response element-binding protein), **CRP** – białko C-reaktywne (C-Reactive Protein), **DAT** – transporter dopaminy (dopamine transporter), **DOPAC** – kwas dihydroksyfenylooctowy (dihydroxyphenylacetic acid), **Drd2** – receptor dopaminy D2 (dopamine receptor subtype-2), **FGF-2** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor 2), **GFAP** – kwaśne białko włókiennokowe filamentów pośrednich astrocytów (glial fibrillary acidic protein), **GFL** – ligandy pochodzenia glejowego (glial-derived family of ligands), **HVA** – kwas homowanilinowy (homovanillic acid), **IFN-γ** – interferon gamma, **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1), **IL** – interleukina (interleukin), **IL-1b** – interleukina 1b, **ir** – immunoreaktywny, **Jmjd3** – demetylaza histonu H3K27 (Jumonji domain containing-3 histone H3 Lys27 (H3K27) demethylase), **MANF** – śródmózgowiowy czynnik neurotroficzny pochodzenia astrocytarnego (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor), **MPTP** – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B (nuclear factor kappa B), **NGF** – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor), **NO** – tlenek azotu (nitric oxide), **NT-3** – neurotrofina-3 (neurotrophin 3), **NT-4/5** – neurotrofina 4/5 (neurotrophin 4/5), **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **PET** – pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography), **PGE2** – prostaglandyna E2 (prostaglandin E2), **rAAV2** – rekombinowane wirusy związane z adenowirusami sterotypu 2 (the recombinant adeno-associated viruses sterotype 2), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **Sirt1** – sirtuina 1, **SN** – istota czarna (substantia nigra), **SOD** – dysmutaza nadadtlenkowa, **SVZ** – strefa przykomorowa (subventricular zone), **TGF-β1** – transformujący czynnik wzrostu beta 1 (transforming growth factor β1), **TLR** – błonowe receptory należące do receptorów rozpoznających wzorce (toll-like receptors), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **TrkB** – receptor BDNF o wysokim powinowactwie wiązania (tyrosine kinase receptor B), **UPDRS** – Skala Oceny Choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłónki naczyń (vascular endothelial growth factor).

## WSTĘP

Choroba Parkinsona (chP) należy do zwyrodnieniowych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, którego podstawowym objawem są zaburzenia ruchowe, będące skutkiem degeneracji neuronów dopaminergicznych drogi nigrostriatalnej. Złożone podłoże choroby sprawia, że jej etiologia jest nadal niewyjaśniona. Dostępne terapie łagodzą jedynie objawy choroby, przy czym skuteczność ich działania maleje wraz z rozwojem choroby. Z tego względu niezwykle ważne jest poszuki-

wanie nowych terapii wspomagających leczenie farmakologiczne. Coraz częściej zwraca się uwagę na wpływ ćwiczeń fizycznych na poprawę lub podtrzymanie prawidłowego funkcjonowania mózgu. Badania zdrowych populacji osób starszych bez zaburzeń w OUN (ośrodkowy układ nerwowy) wykazały, iż regularna aktywność aerobowa powoduje zmiany związane z neuroplastycznością – w tym synaptogenezą, zwiększonym zużyciem glukozy, angiogenezą i neurogenezą. Ćwiczenia fizyczne poprawiają pracę mózgu przez hamowanie stanu zapalnego, redukcję stresu oksydacyjnego oraz stabiliza-

cję homeostazy wapnia, a także stymulację uwalniania endogennych neurotrofin [35]. Znaczenie treningu i wysiłku są obecnie intensywnie badane na zwierzęcych modelach chP. Wiele z tych badań sugeruje, że ćwiczenia mogą działać neuroprotekcynie, spowalniając lub nawet zatrzymując procesy neurodegeneracyjne i odbudowując zaburzone szlaki sygnałowe. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u ludzi i na zwierzęcych modelach chP stwierdzono, że aktywność fizyczna poprawia wzorce zachowań ruchowych oraz wzmacnia proces angiogenezy, synaptogenezy i neurogenezy w mózgu. Wpływa również na podwyższenie poziomu czynników neurotroficznych i stopień nasilenia procesów zapalnych. Spośród znanych obecnie form aktywności fizycznej wspomagających łagodzenie objawów chP u ludzi wymienia się przede wszystkim ćwiczenia oddechowe, chodu i równowagi, ćwiczenia wzmacniające, rozciągające, relaksacyjne, tai-chi oraz taniec.

## **ROLA CZYNNIKÓW TROFICZNYCH W NEUROPROTEKCJI INDUKOWANEJ WYSIŁKIEM**

### **Czynniki neurotroficzne**

Czynniki neurotroficzne tworzą grupę czynników wzrostu komórek nerwowych o działaniu stymulującym i regulującym neurogenezę, czyli wpływających na różnicowanie i dojrzewanie nowych neuronów, wzrost aksonów oraz przeżywanie neuronów już istniejących, a także biorących udział w tworzeniu synaps, zarówno w życiu prenatalnym, jak i dorosłym. Ogólnym przejawem wymienionych składowych neurogenezy jest wytworzenie złożonej sieci neuronalnej. W okresie prenatalnym większość neuronów ginie, a przetrwanie poszczególnych komórek jest uzależnione od rywalizowania z innymi o dostęp do ograniczonej ilości substancji neurotroficznych [97]. W dojrzłym układzie nerwowym równowaga między procesami neuroregeneracji oraz neurodegeneracji w dużej mierze jest zależna od dostępności i aktywności odpowiednich czynników neurotroficznych. Anomalie w poziomie poszczególnych czynników mogą doprowadzić do nieprawidłowego rozwoju struktur układu nerwowego oraz do zwiększonej podatności neuronów na uszkodzenia spowodowane przez czynniki o charakterze fizycznym, chemicznym, jak również będące następstwem przewlekłej ekspozycji na stres. Czynniki neurotroficzne odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie licznych chorób psychicznych i neurologicznych. Poznanie roli neurotrofin w zachowaniu homeostazy OUN, a także regeneracji uszkodzonej tkanki stało się podstawowe dla zrozumienia podłoża wielu chorób układu nerwowego i dało nadzieję na opracowanie nowych terapii schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak stwardnienie zanikowe boczne czy choroba Parkinsona i Alzheimera [53].

Naukowcy wyodrębniają kilka rodzin czynników neurotroficznych: klasyczne neurotrofiny, transformujące czynniki wzrostu, czynniki wzrostu fibroblastów, insulinopodobny czynnik wzrostu, czynnik wzrostu

pochodzenia płytkowego, neuropoetyny oraz grupę nie-neuronalnych czynników wzrostu [48].

Do rodziny klasycznych neurotrofin zaliczane są: NGF (nerve growth factor – czynnik wzrostu nerwów), BDNF (brain-derived neurotrophic factor – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego), neurotrofina-3 (neurotrophin 3, NT-3) oraz neurotrofina 4/5 (neurotrophin 4/5, NT-4/5). Białka te są syntetyzowane przez neurony mózgu, rdzenia kręgowego, a także przez komórki tkanek unerwianych przez nerwy obwodowe [53]. Wszystkie klasyczne neurotrofiny są strukturalnie podobne, ich sekwencje są w około 50% homologiczne [68]. NGF, BDNF, NT-3 i NT-4/5 są białkami występującymi najczęściej w postaci homodimerów, są jednak również zdolne do tworzenia struktur heterodimerycznych. Mimo że większość z nich nie ma aktywności mitogennej, to są zaliczane do czynników wzrostu. Neurotrofiny z tej grupy wykazują wielokierunkowe działanie, nieograniczone wyłącznie do tkanek układu nerwowego [53].

Spośród neurotrofin o istotnym wpływie na przeżywalność neuronów dopaminergicznych szczególnie znaczenie ma rodzina GFL (glial-derived family of ligands), do której należą cztery strukturalnie podobne czynniki troficzne: GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor – czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego), neurturyna, persefina oraz artemina. Rodzina GFL ma ogromne znaczenie w wielu procesach biologicznych, w tym przeżywaniu komórek, wzroście neurytów, różnicowaniu i migracji komórek [53,68].

Nową rodzinę neurotrofin tworzą niedawno odkryte białka: MANF (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor – śródmózgowiowy czynnik neurotroficzny pochodzenia astrocytarnego) oraz CDNF (cerebral dopamine neurotrophic factor – mózgowy dopaminowy czynnik neurotroficzny), które wykazują działanie neurotroficzne i neuroregeneracyjne w stosunku do neuronów dopaminergicznych. MANF wykazuje wysoką ekspresję w neuronach, a największe jego stężenie jest obserwowane w korze mózgowej, hipokampie oraz komórkach Purkiniego mózdzku [2]. Dystrybucja CDNF w OUN jest podobna, jego wysoki poziom stwierdzono w śródmózgowiu, korze mózgu, hipokampie, mózdzku, prążkowie oraz istocie czarnej [77]. Białka MANF i CDNF charakteryzują się swoistą strukturą cząsteczki. Sugeruje się [47], że taka struktura ułatwia tworzenie mostków cysteinowych i przez to fałdowanie białek w siateczce szorstkiej, dzięki temu wymienione neurotrofiny regulują metabolizm niesfałdowanych lub nieprawidłowo sfałdowanych białek. Może to wpływać na zapobieganie tworzeniu się niebezpiecznych oligomerów lub agregatów białek związanych z chorobami neurozwyrodnieniowymi, takich jak  $\beta$ -amyloid, tau i  $\alpha$ -synukleina. Właściwości tych czynników zaobserwowano po raz pierwszy w szczurzym modelu chP indukowanej podawaniem 6-OHDA (6-hydroksydopamina) [48,89]. Wykazano, że szczególnie dużą swoisto-

ścią wobec ośrodkowych neuronów dopaminergicznych odznacza się CDNF.

### Udział neurotrofin w neuroprotektoryjnym działaniu wysiłku fizycznego

Ćwiczenia fizyczne mogą być prostym narzędziem w łagodzeniu postępującej utraty funkcji mózgu z powodu różnych neurodegeneracji. Liczne badania wykazały skuteczność ćwiczeń w ochronie przed eksperymentalnie indukowanym uszkodzeniem różnych regionów mózgu [34]. Uważa się, że prawdopodobnie różne czynniki neurotroficzne mogą pośredniczyć w neuroprotektoryjnym działaniu aktywności fizycznej – zarówno w fizjologicznym procesie starzenia się, jak i w chorobach neurodegeneracyjnych [34]. Wśród czynników, których stężenie w OUN w odpowiedzi na trening fizyczny zwiększa się, należy wymienić BDNF, GDNF, NGF, FGF-2 (fibroblast growth factor 2 – czynnik wzrostu fibroblastów), IGF-1 (insulin-like growth factor 1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1) oraz VEGF (vascular endothelial growth factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń).

Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) jest wytwarzany i wydzielany w obrębie obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, ale także m.in. w mięśniach gładkich. W badaniach *in vitro*, indukowanie skurczu w hodowlach komórek mięśniowych podwyższa wytwarzanie BDNF. Natomiast, dobrowolne ćwiczenia wytrzymałościowe zwiększają zawartość BDNF w mięśniach szkieletowych u gryzoni, a także poziom mRNA BDNF w niektórych regionach mózgu [99]. Pozytywną korelację między poziomem BDNF w hipokampie oraz tylnej części kory nowej a dystansem przebytym podczas spontanicznej lokomocji przez szczury, stwierdzili po raz pierwszy Neepi i wsp. [58]. Wykazano, że podwyższone stężenie BDNF utrzymuje się jeszcze kilka dni po zakończeniu treningu [6]. W innych pracach potwierdzono związek między wzrostem stężenia BDNF w hipokampie, a lepszym rozpoznawaniem obiektów oraz pamięcią przestrzenną w odpowiedzi na ćwiczenia [10,30,85]. Ponadto, blokowanie BDNF w hipokampie szczurów, zapobiega indukowanemu przez ćwiczenia wzmocnieniu funkcji poznawczych [85] (ryc.1). Wyniki badań u ludzi wskazują, że ćwiczenia mogą podwyższać tkankową ekspresję BDNF w mięśniach oraz przejściowo podnosić stężenie krążącego BDNF, co może indukować zmiany metaboliczne i neurobiologiczne w tkance ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Wiadomo, że BDNF może pokonywać barierę krew-mózg w obu kierunkach, co sugeruje, że pula czynnika wytwarzana obwodowo może wpłynąć na OUN [99]. Wywołany ćwiczeniami wzrost poziomu BDNF może pośredniczyć w plastyczności synaptycznej przez angażowanie takich elementów, jak czynnik transkrypcyjny CREB (cAMP response element-binding protein – białko wiążące z elementem odpowiedzi na cAMP), synapsyna I i synaptofizyna, jednocześnie zwiększając transkrypcję własnego mRNA oraz ekspresję swojego receptora TrkB (receptor

BDNF o dużym powinowactwie wiązania) [86]. Zaindukowana skurczem mięśni sekrecja BDNF może także działać autokrynnie i/lub parakrynnie w obrębie mięśni szkieletowych oraz neuronów ruchowych, ponieważ czynnik ten może podlegać transportowi wstecznemu z mięśni do motoneuronów rdzenia kręgowego [99].

Regulacja poziomu BDNF podczas wykonywania ćwiczeń odbywa się m.in. przez działanie IGF-1. Ogólnoustrojowe podanie IGF-1 naśladuje wyniki intensywnego treningu w OUN, zwiększając ekspresję BDNF w hipokampie. Podobnie jak w przypadku BDNF, poziom IGF-1 jest zwiększony w hipokampie w odpowiedzi na ćwiczenia fizyczne i utrzymuje się do kilku dni po zakończeniu treningu [81]. Obwodowy poziom krążącego IGF-1 szybko zwiększa się w odpowiedzi na wykonywanie ćwiczeń (w ciągu 1 godziny), a wzrost IGF-1 na obwodzie wydaje się niezbędny do wystąpienia neurogenezy indukowanej ćwiczeniami. Zablokowanie IGF-1 *in vivo* zapobiega zwiększonej ekspresji BDNF w hipokampie w odpowiedzi na trening i tłumi zależną od ćwiczeń indukcję białek synaptycznych (np. synapsyna I). IGF-1 *in vitro* zwiększa stężenie TrkB w neuronach hipokampa, nasilając w ten sposób sygnalizację BDNF – zjawisko, które może również występować w warunkach *in vivo*. Wzmocnione za pośrednictwem IGF-1 wytwarzanie BDNF powoduje wzmocnienie mechanizmów plastyczności synaptycznej, które uważa się za leżące u podstaw uczenia się i pamięci [46,67].

Wspólne działanie IGF-1 i VEGF prawdopodobnie występuje w indukowanej ćwiczeniami angiogenezie i neurogenezie. Zarówno stężenie IGF-1, jak i VEGF wzrastają na obwodzie po ćwiczeniach fizycznych, czynniki te są też zdolne do przekraczania bariery krew-mózg. IGF-1 oraz VEGF pochodzące ze strukturalnych obwodowych pośredniczą w stymulacji neurogenezy i angiogenezy w OUN podczas ćwiczeń, co wykazano za pomocą przeciwciał blokujących ich działanie. Na przykład, blokowanie przechodzenia obwodowego IGF-1 lub VEGF do mózgu hamuje zależną od ćwiczeń proliferację prekursorów neuronów w hipokampie, a blokowanie samego IGF-1 częściowo hamuje wywołane ćwiczeniami przetrwanie nowo powstałych neuronów [88]. Oprócz roli w neurogenezie, obwodowy IGF-1 jest niezbędny do indukowanej ćwiczeniami przebudowy sieci naczyń krwionośnych w mózgu. Zjawisko to jest również zależne od aktywności VEGF. Występująca po treningu angiogeneza jest związana ze wzrostem syntezy mRNA VEGF oraz samego białka w mózgu. Wzrost ten indukuje aktywność mitotyczną komórek śródbłonna naczyń, która wpływa na ich proliferację, przeżywanie, adhezję oraz migrowanie, a w konsekwencji formowanie nowych naczyń krwionośnych [18,90].

Istnieją przekonujące dowody na to, że również GDNF może uczestniczyć w neuroprotektoryjnym działaniu aktywności fizycznej. Na przykład, ekspresja GDNF wzrasta w hipokampie szczurów hodowanych w tzw. wzbogaconym środowisku (zapewniającym m.in. dostęp do

przedmiotów składających zwierzęta do aktywności fizycznej) [101]. Implanty wirusów rAAV2 syntetyzujących GDNF w pobliżu miejsca operacyjnego uszkodzenia rdzenia kręgowego u szczurów chronią neurony ruchowe przed wymieraniem pod warunkiem jednoczesnego zastosowania treningu fizycznego [32,33]. Intensywny trening motoryczny indukuje wzrost poziomu BDNF i GDNF w obszarze nigrostriatalnym, który jest skorelowany z obniżeniem poziomu czynników prozapalnych i stresu oksydacyjnego [1].

Wiele korzystnych skutków ćwiczeń fizycznych obserwowanych w OUN ma u podłoża wzmocnienie działania czynników wzrostu. Obserwowany w badaniach wpływ ćwiczeń fizycznych na przeżycie neuronów oraz plastyczność może stanowić niefarmakologiczną interwencję, zależną przynajmniej częściowo od zdolności neuroprotekcyjnych, które wykazują np. BDNF oraz GDNF.

### Działania ochronne BDNF i GDNF na neurony dopaminergiczne

Najlepiej poznanymi czynnikami troficznymi działającymi ochronnie na neurony dopaminergiczne są BDNF i GDNF. W obrębie OUN aktywność BDNF stwierdza się w hipokampie i korze mózgu, a więc w obszarach, które odpowiadają za pamięć, uczenie się oraz wyższe procesy psychiczne. BDNF jest syntetyzowany i wydzielany także w obwodowym układzie nerwowym, płytkach krwi, śródbłonku naczyń krwionośnych, komórkach mięśni gładkich, w różnych komórkach układu odpornościowego i w mięśniach szkieletowych [99]. BDNF, łącznie ze związkami działającymi jako repelenty chemiczne determinuje prawidłowe unerwienie obszarów docelowych projekcji [37]. BDNF bierze udział w regulacji neurogenezy w rejonie SVZ (subventricular zone – strefa przykomorowa) oraz w migracji komórek progenitorowych z SVZ do uszkodzonych obszarów mózgu [69]. Infuzja BDNF do komór bocznych dorosłych szczurów powoduje podwojenie liczby nowo powstałych neuronów w rejonie opuszki węchowej i tworzenie połączeń synaptycznych. Ponadto, w wyniku dokomorowego podania BDNF zaobserwowano wzrost liczby nowych neuronów w prążkowiu. Również transfekcja neuronów wirusami zawierającymi gen *bdnf* powodująca ekspresję BDNF w regionach typowo nieneurogenicznych, takich jak prążkowie, wspomaga przeżywanie przeszczepionych do tej struktury komórek progenitorowych neuronów. Potwierdza to tezę o funkcji BDNF, jako czynnika troficznego promującego neurogenezę [4].

Działanie BDNF zależy w dużym stopniu od dostępności innych neurotrofin, np. NT-3, wykazującej, podobnie jak BDNF, silne działanie neuroregeneracyjne. Oba białka biorą udział w synaptogenezie między motoneuronami i włóknami projekcji wstępującej w obrębie rdzenia kręgowego, poprawiają także obrót serotoniny i wpływają na funkcje neuronów serotonergicznymi. Uważa się, że BDNF pełni funkcję modulatora przekazywania

synaptycznego i wraz z NT-3 oddziałuje na neurony glutaminergiczne oraz GABA-ergiczne. Natomiast w obecności NT-4, BDNF wpływa na komórki ziarniste mózdzku i neurony dopaminergiczne śródmózgowia [53]. Badania *in vitro* wykazały, że NT-4/5 przyczynia się do przetrwania dwa razy większej liczby neuronów dopaminergicznymi w porównaniu do skutków działania samego BDNF. Chroniczne iniekcje BDNF i NT-4/5 do istoty czarnej poprawiają funkcje behawioralne oraz transmisję dopaminy w jądrze ogoniastym i skorupie [68]. Uważa się, że BDNF prawdopodobnie uczestniczy w etiopatogenezie i przebiegu wielu chorób psychicznych, neurologicznych oraz neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Parkinsona. Poziom BDNF jest obniżony w istocie czarnej u osób z chP, a podawanie czynnika troficznego do prążkowania okazało się skuteczne w podnoszeniu stężenia dopaminy i poprawie funkcji motorycznych w modelach zwierzęcych chP [55].

Białko GDNF, pierwsze zidentyfikowane białko należące do rodziny GFL, wspomaga przetrwanie różnych populacji neuronów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym [68]. Potencjalną wartość terapeutyczną GDNF w chP po raz pierwszy stwierdzono w badaniach *in vitro*, kiedy zaobserwowano, że czynnik ten zwiększa długość neurytów komórek dopaminergicznymi, wielkość i liczbę neuronów oraz wychwyt DA. Doświadczenia *in vivo* potwierdzają troficzne działanie GDNF na neurony dopaminergiczne. Wykazano również bezpośredni wpływ GDNF na neurony dopaminergiczne przez modulowanie ich pobudliwości za pośrednictwem zmian w kanałach potasowych. Może to być mechanizm zwiększonego uwalniania dopaminy wywołany przez GDNF [68]. Stwierdzono, że nadekspresja GDNF w prążkowie w zwierzęcych modelach chP poprawia przekazywanie dopaminergiczne [100]. W połowie lat 90 ub. w. wykonano na modelu zwierzęcym chP badania z zastosowaniem iniekcji GDNF do istoty czarnej (substantia nigra – SN) oraz prążkowania i wykazano wyraźne działanie neuroprotekcyjne, a także naprawcze czynnika w układzie dopaminergicznym istoty czarnej [80]. Badania z zastosowaniem comiesięcznych domózgowych iniekcji GDNF przeprowadzono także u małp z parkinsonizmem indukowanym MPTP (1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna). skutkiem terapii był wzrost stężenia dopaminy w OUN oraz istotna poprawa stanu klinicznego [24]. W innych doniesieniach opisano również skuteczne działanie tego czynnika u gryzoni [36,38,39]. Korzystny wpływ egzogennej GDNF jest jednak ograniczony zarówno brakiem zdolności do pokonywania bariery krew-mózg, jak i działaniem niepożądanym wynikającym z pobudzenia receptorów znajdujących się w innych narządach. Aby wyeliminować te problemy podjęto próby podawania GDNF bezpośrednio do mózgu [49]. Na podstawie danych uzyskanych na modelach zwierzęcych rozpoczęto pierwsze badania kliniczne u osób w zaawansowanej chP. Pacjentom podawano dokomorowo ludzki rekombinowany metionilo-GDNF. Nie uzyskano jednak oczekiwanego efektu klinicznego, odnotowano natomiast działania niepożądane, takie jak: nudności, utrata masy ciała, a nawet anoreksja

[60]. Bardziej obiecujące wyniki uzyskali Gill i wsp. [27], którzy pięciu osobom chorym na chP podawali GDNF bezpośrednio do tylnej części skorupy. Autorzy obserwowali istotną i szybką poprawę w Skali Oceny Choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), zwiększenie stężenia dopaminy, określone w badaniu metodą PET oraz jedynie łagodne działania niepożądane. Zmiany utrzymywały się do 2 lat. Aby potwierdzić skuteczność oraz bezpieczeństwo opisanej terapii, zastosowano ją u większej grupy pacjentów, jednak wyniki prób nie są jednoznaczne. Trzydziestu czterem pacjentom z umiarkowaną zaawansowaną postacią chP codziennie podawano preparat zawierający rekombinowaną postać ludzkiego GDNF (liatermin) bezpośrednio do skorupy w dawce 15 µg od 1 do 3 miesięcy. Nie osiągnięto jednak zadowalających wyników, a przyczyną mogła być zbyt niska dawka leku [44]. Slevin i wsp. [73] odnotowali jednak, że GDNF zastosowany w wyższej dawce 30 µg/dobę poprawił stan kliniczny badanych pacjentów w okresie rocznej obserwacji. Zagadnienie potencjalnych korzyści, wynikających z terapii z zastosowaniem GDNF u pacjentów z chP, pozostaje więc nadal otwarte i wymaga kolejnych badań.

Stosowanie GDNF stwarza problemy w związku z niestabilnością związku, krótkim okresem działania oraz działaniami niepożądanymi [52]. Lepszą alternatywą może się okazać terapia genowa. Korzystnych rezultatów oczekuje się po wprowadzeniu genu GDNF za pośrednictwem rekombinowanych wirusów. Skuteczność takich terapii w protekcji neuronów dopaminergicznych wykazano w badaniach na szczurzym modelu chP, w których wykorzystano wektory adenowirusowe [15], AAV (adeno-associated virus – wirus towarzyszący adenowirusom) [91] oraz lentiwirusowe [8]. Ochronne działanie wobec neuronów dopaminergicznych uzyskano także po zastosowaniu u gryzoni implantów genetycznie modyfikowanych fibroblastów syntetyzujących GDNF [20].

### Trening fizyczny i neurotrofiny w chorobie Parkinsona

Od wielu lat badania kliniczne dostarczają dowodów na to, że ćwiczenia fizyczne spowalniają narastanie zaburzeń ruchowych w chP oraz wydłużają funkcjonalną niezależność chorego [84]. Obecnie aktywność fizyczna uznawana jest za terapię dodatkową, pomocną w objawowym leczeniu chP [42]. Neurobiolodzy wskazują również na pozytywne działanie zwiększonej aktywności fizycznej w zwierzęcych modelach chP. W przeciwieństwie do zgodnej opinii, że trening fizyczny chroni zwierzęta przed niesprawnością ruchową, która jest skutkiem podawania 6-OHDA lub MPTP w celu wywołania parkinsonizmu, wiedza na temat mechanizmów leżących u podłoża ochrony samych neuronów dopaminergicznych przed toksycznym działaniem tych substancji jest niewielka i niejednoznaczna. Wiele wskazuje, że w mechanizmie neuroprotektoryjnego działania treningu są zaangażowane czynniki neurotroficzne i regulowane przez nie procesy zapalne.

Czynniki neurotroficzne w mózgu, zwłaszcza BDNF i GDNF, są uznawane za substancje zdolne do wspierania przeżywalności neuronów i odgrywające istotną rolę w neuroprotekcji indukowanej wysiłkiem [18,34]. Ekspresja GDNF i BDNF jest istotnie zredukowana w mózgach chorych na chP. Z tego powodu uważa się, że neurodegeneracja obserwowana w chP może być częściowo spowodowana defektami plastyczności synaptycznej związanymi z niewystarczającym zaopatrzeniem neuronów w czynniki neurotroficzne [12,62]. W badaniach zwierząt wykazano, że GDNF chroni komórki dopaminergiczne w modelach chP indukowanych 6-OHDA oraz MPTP [14,76]. W innych badaniach zaobserwowano również, że indukowana ćwiczeniami fizycznymi odbudowa sieci neuronów u szczurów traktowanych 6-OHDA wiąże się z wyraźnym wzrostem poziomu zarówno BDNF, jak i GDNF w prążkowie [17,78]. Podobne wyniki analizy zmian ekspresji czynników troficznych otrzymano w badaniach, które wykazały, że trening fizyczny w mysim modelu chP indukowanym MPTP [45] lub 6-OHDA [83] wpływał na podwyższenie poziomu endogennego czynnika BDNF w istocie czarnej. Trening przywracał także prawidłowy poziom ekspresji receptora TrkB w prążkowie i hipokampie, obniżony podawaniem neurotoksyn. Towarzyszyły temu korzystne zmiany na poziomie behawioralnym, takie jak obniżenie stereotypii ruchowej, immobilizacji oraz zmniejszenie zachowań depresyjnych.

Dostępna literatura dostarcza dodatkowych argumentów popierających tezę o ważnej roli, jaką pełnią czynniki neurotroficzne BDNF i GDNF w neuroprotekcji indukowanej wysiłkiem fizycznym. Poza tym, że ćwiczenia zwiększają poziom czynników neurotroficznych, wiadomo również, że sama suplementacja egzogennej BDNF lub GDNF jest wystarczająca, by zapobiec utracie neuronów dopaminergicznych po uszkadzającym działaniu toksyn, co wykazano zarówno *in vitro*, jak i w badaniach na modelach zwierzęcych [15,39,41,96]. Ponadto, zmniejszenie syntezy GDNF lub BDNF po wyciszeniu ich genów za pomocą techniki knock-out lub przez wyciszenie ich ekspresji z zastosowaniem antysensownych oligonukleotydów, skutkuje postępującą utratą TH-pozytywnych neuronów w SN myszy, a także zwiększa ich wrażliwość na działanie MPTP [7,66]. Ćwiczenia nie chronią przed indukowaną przez MPTP neurotoksycznością także w przypadku myszy heterozygotycznych w genie BDNF (BDNF +/-) [26]. Poza tym wykazano, że zastosowanie antagonisty receptora TrkB powoduje, że aktywność fizyczna przestaje działać protekcyjnie na neurony dopaminergiczne [96]. Wyniki te sugerują, że aktywność fizyczna może zmniejszać wrażliwość neuronów dopaminergicznych na działanie toksyn za pośrednictwem aktywacji kaskad sygnalizacyjnych wyzwalanych przez zwiększoną dostępność czynników BDNF i GDNF. Zaobserwowana u myszy ćwiczących zwiększona liczba komórek GDNF wyznakowanych immunohistochemicznie może wskazywać na zaindukowaną wysiłkiem mobilizację komórek glejowych i uruchomienie procesów przeciwzapalnych. W grupach trenujących

prawdopodobnie wzrost liczby komórek GDNF-immuno-reaktywnych jest raczej skutkiem aktywności neuroprotekcijnej, niż przeciwzapalnej gleju lub też połączeniem skutków uruchomienia obu tych procesów. Zmniejszoną utratę neuronów dopaminergicznych obserwowano u myszy w przewlekłym modelu chP po 18 tygodniach treningu na bieżni [45]. Towarzyszył temu wzrost stężenia dopaminy i syntetyzującej ją hydrosylazy tyrozynowej oraz transportera dopaminy (dopamine transporter DAT), a także poprawa koordynacji ruchowej i zachowania równowagi. Badania wykazały, że korzystne zmiany neuronalne i behawioralne generowane przez ćwiczenia fizyczne były związane z poprawą funkcji mitochondriów i wzrostem syntezy BDNF i GDNF, odpowiednio w istocie czarnej i prążkowie. Według autorów trening fizyczny, zwiększając stężenie czynników neurotroficznych nie tylko chroni mitochondria i neurony dopaminergiczne przed degeneracją, ale także przywraca do normy upośledzone funkcje ruchowe u myszy z wywołanym parkinsonizmem.

## ROLA PROCESÓW ZAPALNYCH W NEUROPROTEKCJI INDUKOWANEJ WYSIŁKIEM

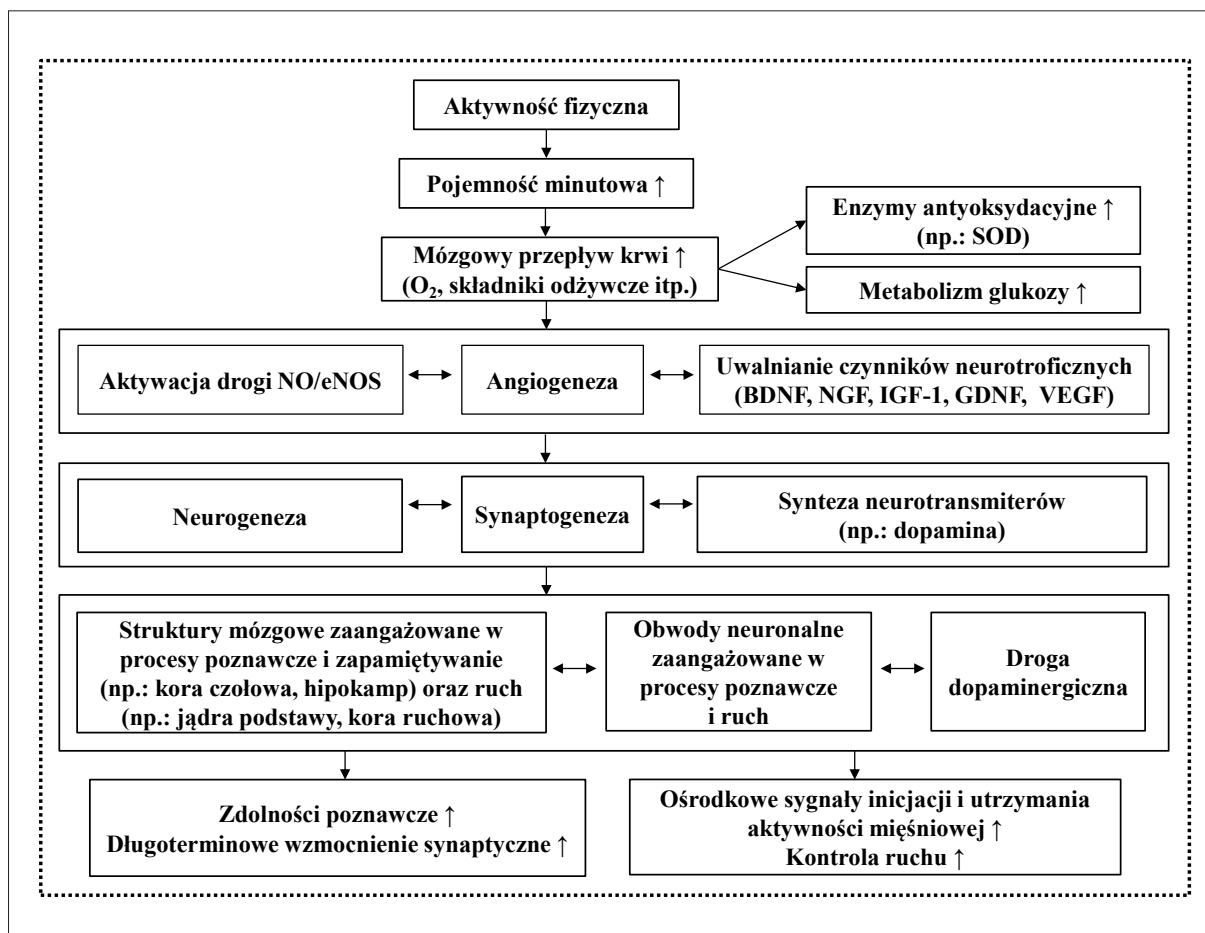
### Stan zapalny w chorobie Parkinsona

Mimo że etiologia chP nie jest znana, istnieje kilka prawdopodobnych hipotez tłumaczących przyczyny tej choroby. Jedna z nich wiąże degradację dopaminergicznych neuronów istoty czarnej z procesem zapalnym i towarzyszącym mu stresem oksydacyjnym, czyli wzmożonym wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych [19]. Koncepcja dotycząca udziału zmian zapalnych w inicjacji degradacji neuronów istoty czarnej mózgu w chP ma początek w badaniach dotyczących obserwacji aktywnego mikrogleju w SN osób chorych. Mikroglej, czyli immunokompetentne nieneuronalne komórki mózgu mające właściwości fagocytarne, ma znaczenie w prawidłowym działaniu ośrodkowego układu nerwowego. W warunkach fizjologicznych mikroglej pełni funkcje neuroprotekcijne, np. przez wydzielanie czynników neurotroficznych oraz naprawianie uszkodzonych obszarów mózgu. W przypadku przewlekłego pobudzenia mikroglej odgrywa odmienną rolę. Jego nadmierna aktywacja nasila stan zapalny i pośredniczy w neurodegeneracji. Uszkodzenie, stan zapalny albo infekcja powodują aktywację mikrogleju, polegającą na zwiększeniu wytwarzania licznych białkowych pośredników stanu zapalnego: cytokin, chemokin, cząstek adhezyjnych. Aktywacja mikrogleju wiąże się też z nasileniem syntezy tlenu azotu oraz prostaglandyny PGE<sub>2</sub>. Zmiany potencjału oksydacyjno-redukcyjnego zachodzące w czasie syntezy PGE<sub>2</sub> sprzyjają utlenianiu dopaminy do jej toksycznej pochodnej chinonowej. Związek wchodzi w reakcję z resztami aminokwasowymi białek (cysteiny, tyrozyny i lizyny), powodując ich nieprawidłowe modyfikacje, co może zahamować syntezę dopaminy. Chinon dopaminowy powoduje też obniżenie komórkowej puli glutationu i w ten sposób pogłębia stres oksydacyjny, sprzyjając obumieraniu dopaminergicznych neuronów

istoty czarnej. Zanik tych neuronów może mieć więc związek z toczącym się w SN przewlekłym procesem zapalnym [23]. Pośmiertne badania mózgów pacjentów z chP oraz zwierząt będących modelem choroby wykazały, że wytwarzanie czynników prozapalnych przez aktywowane komórki mikrogleju w części zbitej SN pośredniczą w neurodegeneracji [13,50,96]. Inne badania wykazały, że blokowanie czynników zapalnych pochodzących z astrocytów lub mikrogleju chroni przed utratą neuronów dopaminergicznych [16]. W różnym stopniu zaawansowania chP obserwuje się towarzyszącą ubytkowi neuronów obecność aktywowanych składników dopełniacza oraz dużych stężeń cytokin prozapalnych. W chP zaburzony wzajemny stosunek wytwarzanych cytokin obserwuje się w obszarach mózgu, w których są umiejscowione uszkodzone neurony [65,92]. Wyniki przyżyciowej analizy płynu mózgowo-rdzeniowego pobranego od osób chorych wskazują na wzrost stężeń cytokin prozapalnych, natomiast badania *post mortem* wykazują, iż nieprawidłowemu wzrostowi cytokin w prążkowie towarzyszy obniżenie stężenia niektórych neurotrofin [75,79]. To, w jaki sposób nadmierne wytwarzanie cytokin o wielokierunkowym działaniu wpływa na rozpoczęty już proces zapalny oraz w jaki sposób cytokiny miałyby uszkadzać neurony, nie zostało jeszcze dokładnie wyjaśnione. Można jednak zwrócić uwagę na trzy aspekty ich działania:

- propagacja stanu zapalnego (wtórna aktywacja limfocytów, astrocytów, komórek śródbłonna),
- zapoczątkowanie mechanizmów apoptozy w neuronach (bezpośrednia aktywacja receptorów zaangażowanych w apoptozę), a także
- uszkodzenie neuronów w wyniku nadmiernego wytwarzania wolnych rodników (uszkodzenia DNA neuronów, inaktywacja kompleksu I łańcucha oddechowego, peroksydacja lipidów błonowych, indukcja nitrowania białek, uwalnianie zmagazynowanego żelaza) [75].

Komórki mikrogleju są powszechnie uznawane za główne rezydentne komórki odpornościowe w mózgu, jednak nie są jedynymi immunokompetentnymi komórkami OUN. Drugą populacją, będącą ważnym regulatorem stanu zapalnego w mózgu, są astrocyty. Podobnie jak mikroglej, astrocyty mogą zostać aktywowane – migrują wtedy do miejsca uszkodzenia, proliferują i zmieniają morfologię [56]. Obszary dotknięte neurodegeneracją zarówno u pacjentów z chP, jak i w modelach zwierzęcych wykazują wysoką ekspresję GFAP (glial fibrillary acidic protein – kwaśne białko włóknikowe filamentów pośrednich astrocytów), które jest białkiem swoście obecnym w astrocytach, a wzrost jego poziomu obserwuje się jeszcze długo po indukcji uszkodzenia [54]. W większości schorzeń neurologicznych stwierdza się aktywację mikrogleju oraz inwazję makrofagów, co prowadzi do astrocytozy. W mysich modelach parkinsonizmu wywołanego intoksykacją MPTP, astrocytoza rozpoczyna się, gdy część neuronów dopaminergicznych w SN już obumarła i wzrasta w miarę ubytku kolejnych neuronów, co przejawia się wzrostem immu-



**Ryc. 1.** Procesy zaangażowane w neuroprotektoryjne działanie treningu fizycznego, spowalniające neurodegenerację i prowadzące do zachowania funkcji poznawczych i ruchowych (wg [61] zmodyfikowano)

noreaktywności GFAP [71]. Poziomy ekspresji czynników prozapalnych, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworu) i interleukiny 6 (IL-6) w pierwotnej hodowli astrocytów zwiększa się znacząco po podaniu  $\alpha$ -synukleiny, białka o nieprawidłowym metabolizmie w chP [22]. Nadekspresja zmutowanej  $\alpha$ -synukleiny w astrocytach powoduje astrogliozę, aktywację mikrogleju i degradację neuronów DA i motoneuronów u myszy [31]. Coraz więcej dowodów wskazuje, że niektóre geny związane z etiologią chP są zaangażowane w regulację odpowiedzi immunologicznej astrocytów i mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednym z takich genów jest gen  $\alpha$ -synukleiny (SNCA), którego mutacje występują zarówno w rodzinnej, jak i samoistnej chP. U myszy transgenicznych z nadekspresją  $\alpha$ -synukleiny dochodzi do wzmożonej aktywacji mikrogleju i podwyższonej aktywacji receptorów TLR (Toll-like receptors – błonowe receptory należące do receptorów rozpoznających wzorce) w pniu mózgu i części zbitę SN [94]. Podobnie bodźce prozapalne powodują znaczny wzrost ekspresji innych genów związanych z chP, takich jak gen *LRRK2* (leucine-rich repeat kinase 2, koduje białko kinazy 2 zawierającej powtórzenia bogate w leucynę), *PRKN* (parkin, koduje białko ligazy ubikwi-

tyny E-3), *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1, koduje białko mitochondrialnej kinazy serynowo-treoninowej) i DJ-1 (protein deglycase DJ-1, koduje deglikazę białkową DJ-1) [92].

Wprawdzie reakcja zapalna jest uznawana przez naukowców za oczywistą cechę neuropatologiczną chP, to nie jest pewne, czy jest zjawiskiem pierwotnym, czy wtórnym, będącym skutkiem obumierania neuronów. Być może, że w wyniku zadziałania nieznanego czynnika inicjującego, część dopaminergicznych komórek nerwowych jest uszkodzana i obumiera. Uszkodzone neurony aktywują komórki mikrogleju, które rozpoczynają wzmożoną sekrecję czynników prozapalnych i cytotoksycznych. Nasilająca się reakcja zapalna indukuje śmierć kolejnych neuronów, co w samonapędzającym się procesie powoduje dalszą aktywację komórek gleju [75,79].

#### Przeciwwzpalne działanie aktywności fizycznej

Aktywność fizyczna jest skuteczna w redukowaniu ryzyka wielu chorób przewlekłych, a niedawne badania zwracają uwagę na jej rolę w modulowaniu procesów zapalnych zachodzących w organizmie [5]. Ostre

trening, niedostosowany intensywnością i czasem trwania do możliwości ćwiczącego, może spowodować uszkodzenia mięśni i tkanki łącznej, co typowo objawia się infiltracją komórek zapalnych w uszkodzonej tkance oraz obecnością cytokin prozapalnych we krwi obwodowej [95]. Wiadomo jednak, że reakcje zapalne odgrywają ważną rolę w adaptacji do treningu obserwowanej w pracujących mięśniach. Odpowiedź na obciążający trening zostaje osłabiona, jeśli ćwiczenia są wykonywane w sposób powtarzalny i mają umiarkowaną intensywność, gdyż wówczas organizm dostosowuje się do pojawiającego się przeciążenia. Regularny trening obniża podstawowy poziom krążących markerów zapalnych, jak również zmniejsza reakcję zapalną na intensywne ćwiczenia [70].

Badania populacyjne wykazują odwrotną i zależną od dawki asocjację między deklarowaną aktywnością fizyczną lub kondycją badanych, a poziomem obwodowych markerów stanu zapalnego [25,93]. Dane z kilku badań interwencyjnych również potwierdzają teorię, że trening fizyczny redukuje stan zapalny [29,43]. Jednak dane pochodzące z dużych randomizowanych badań, które miały na celu ostateczne przetestowanie efektów ćwiczeń fizycznych na profil markerów zapalnych, są niejednoznaczne [5,40,59]. W badaniach Vieira i wsp. [87] stwierdzono istotną redukcję poziomu markera zapalnego znajdującego się w surowicy, CRP (C-reactive protein – białko C-reaktywne) w grupie osób wykonujących przez 10 miesięcy ćwiczenia aerobowe w porównaniu do grupy ćwiczącej równowagę i rozciąganie. Zmiana była ściśle skorelowana z redukcją procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, nie stwierdzono natomiast związku ze zmianami stanu układu sercowo-naczyniowego, czy z deklarowaną poprawą samopoczucia. Na podstawie tych wyników można wnioskować, że za obserwowany w badaniach spadek poziomu markerów zapalnych w surowicy w wyniku wykonywanych ćwiczeń odpowiada utrata tkanki tłuszczowej. Wyniki są więc zgodne z dobrze udokumentowanym faktem, że tkanka tłuszczowa, zwłaszcza trzewna (wisceralna), wytwarza u ludzi i u zwierząt cytokiny prozapalne [95]. Wiadomo także, że tkanka tłuszczowa osób otyłych zawiera więcej prozapalnych makrofagów umiejscowionych między adipocytami, niż u osób o prawidłowym BMI (body mass index – wskaźnik masy ciała) [98]. U otyłych myszy karmionych pokarmem wysokotłuszczowym, nawet niewielkie zwiększenie aktywności fizycznej może zmniejszyć ekspresję genów białek prozapalnych w tkance tłuszczowej trzewnej. Warto zauważyć, że ograniczenie spożywanych kalorii również zmniejsza stężenie markerów stanu zapalnego miejscowego i ogólnoustrojowego, który wzrasta w otyłości, co także potwierdza tezę, że to utrata tkanki tłuszczowej jest czynnikiem przyczyniającym się do zmniejszania stanu zapalnego [95].

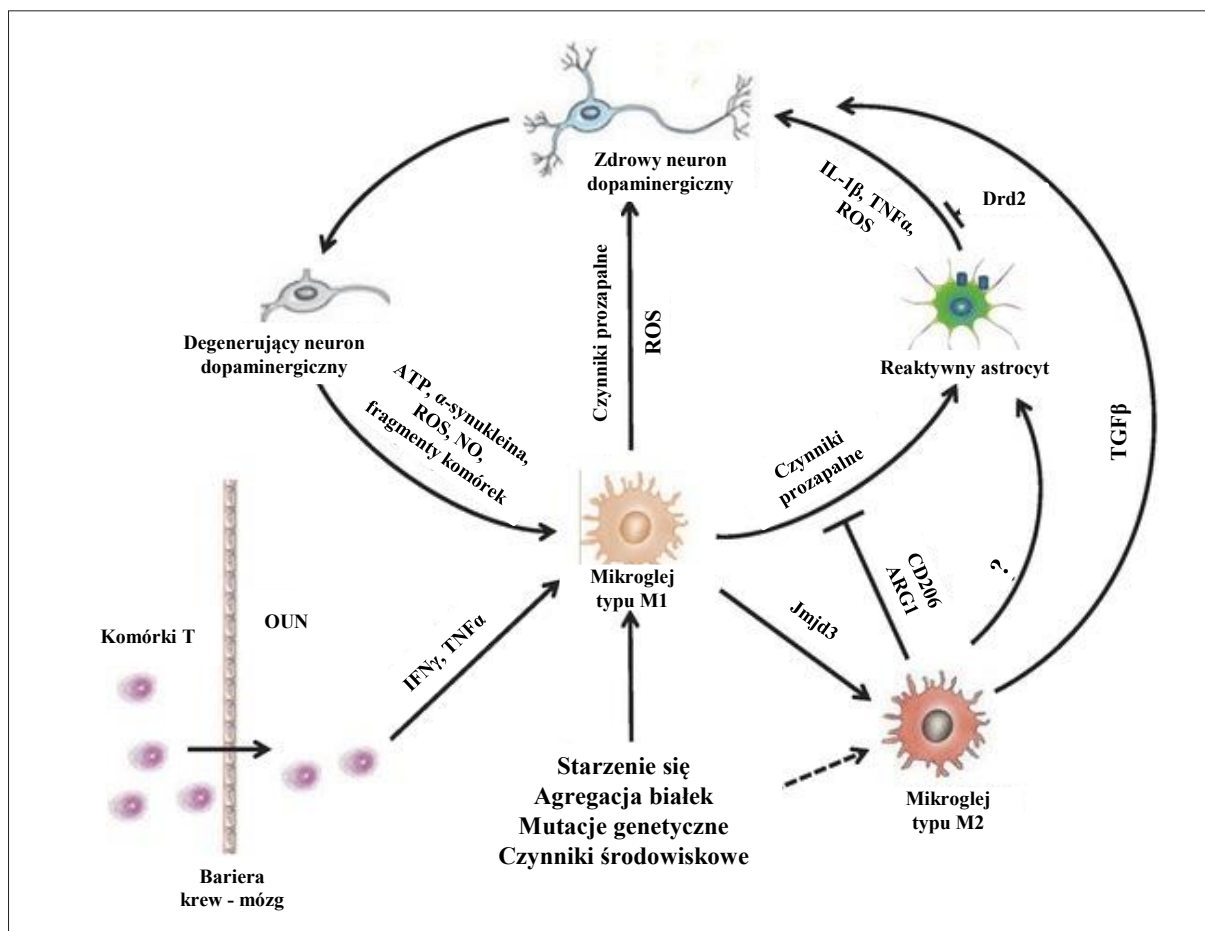
Mogą istnieć również inne, niezależne od utraty tłuszczu, mechanizmy tłumaczące dlaczego trening fizyczny zmniejsza zapalenie ogólnoustrojowe. Kurczące się mię-

śnie szkieletowe wydzielają cytokiny (miokiny), zwłaszcza interleukinę 6 (IL-6), która pośredniczy w zmianach metabolicznych zachodzących podczas ćwiczeń fizycznych [21,95]. Uwalnianie IL-6 z mięśni wzrasta nawet 100-krotnie w czasie wykonywania skurczu, co podwyższa ogólnoustrojowe wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych, m.in. antagonisty receptora IL-1 oraz IL-10, a także zmniejszonym wytwarzaniem TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  [63,74]. Poprawa profilu zapalnego pod wpływem wykonywanych ćwiczeń może także wynikać z modulacji wewnątrzkomórkowych dróg sygnalizacyjnych i funkcji komórkowych, w których pośredniczy tlenek azotu (NO) i reaktywne formy tlenu (ROS, reactive oxygen species). Podczas gdy w warunkach spoczynku poziom NO i ROS jest niski, to wytwarzanie tych cząsteczek przejściowo wzrasta w czasie intensywnych ćwiczeń i odgrywa rolę w indukowaniu przeciwzapalnych mechanizmów obronnych [70]. ROS i NO pośredniczą w regulacji skurczu mięśni i trwale wpływają na ekspresję genów w mięśniach. Zwłaszcza proces adaptacyjny obejmuje zwiększenie poziomu ekspresji genów kodujących enzymy przeciwutleniające i białka szoku cieplnego. Na przykład, regularny trening na bieżni u szczurów zmniejsza uwalnianie ROS i NO z pracujących mięśni szkieletowych i zwiększa zawartość antyoksydantów [9]. Biorąc pod uwagę, że ROS pośredniczy w katabolicznym działaniu TNF- $\alpha$  w mięśniach szkieletowych, zmniejszenie wytwarzania ROS może osłabić odpowiedź zapalną. Reakcje adaptacyjne, pojawiające się w odpowiedzi na trening fizyczny w drogach sygnalizacyjnych wrażliwych na stan redoks pomagają chronić organizm przed skutkami późniejszej ekspozycji na ROS (np. w wyniku kontaktu z toksynami ze środowiska lub powstającymi w procesie starzenia się) [5].

### Przeciwzapalne działanie aktywności fizycznej w chP

Ogólnoustrojowe zapalenie może mieć wpływ na lokalny stan zapalny w mózgu, prowadząc do nadmiernej syntezy cytokin prozapalnych oraz innych mediatorów, które mogą wpływać na zmiany behawioralne [64]. Można przypuszczać, że wszelkie interwencje redukujące ogólnoustrojowe zapalenie (takie jak ćwiczenia fizyczne) mogą wpływać na stan zapalny w mózgu.

Obecna wiedza na temat mechanizmów zaangażowanych w przeciwzapalne działanie treningu fizycznego w chP opiera się na danych uzyskanych w modelach zwierzęcych i są to badania niezbyt liczne. Wyniki uzyskane przez Sconce i wsp. [71] wskazują, że w SN u zwierząt otrzymujących wzrastające dawki MPTP przez 4 tygodnie, znacznie podwyższył się poziom GFAP, co sugeruje, że procesy astrocytozy zostały aktywowane. Grupa otrzymująca MPTP i ćwicząca miała również podwyższony poziom GFAP w porównaniu z grupą kontrolną, jednak był znacznie niższy w porównaniu do grupy myszy otrzymujących MPTP, ale niećwiczących. Sugeruje to, że ćwiczenia mogą tłumić odpowiedź zapalną w mózgu, powodując m.in. osłabienie zjawiska astrocytozy. Natomiast w badaniach u myszy z parkin-



**Ryc. 2.** Schemat mechanizmów zapalnych zaangażowanych w patogenezę choroby Parkinsona (wg [92] zmodyfikowano)

sonizmem wywołanym 6-OHDA zastosowano 4-tygodniowy trening polegający na wymuszonym pływaniu. Spowodował wiele korzystnych zmian behawioralnych, takich jak poprawa funkcji motorycznych i poznawczych oraz obniżenie depresji. Zmianom tym na poziomie tkankowym towarzyszył wzrost stężenia dopaminy, kwasu homowanilinowego (HVA) i dihydroksyfenylooctowego (DOPAC), a także obniżenie stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej w mózgu [28]. Inne badania, również na modelu mysim z użyciem neurotoksyny 6-OHDA [82] wykazały, że zarówno trening aerobowy na bieżni, jak i trening siłowy działają neuroprotekcynie, prawdopodobnie przez stymulowanie aktywności sirtuiny 1 (Sirt1). Może ona regulować zarówno funkcję mitochondriów i procesy neurozapalne przez deacetylację NF-κB (nuclear factor kappa B – jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B). Obie formy treningu obniżały też poziom NO, TNF-α, IFN-γ (interferon gamma, wytwarzany przez leukocyty interferonu typu drugiego), IL-1β i TGF-β1 (transforming growth factor β1 – transformujący czynnik wzrostu beta 1) u myszy 6-OHDA. Regulacja stężenia tlenu azotu może być również mechanizmem, za pomocą którego trening fizyczny wpływa na siłę odpowiedzi zapalnej wywołanej podaniem 6-OHDA.

Badania zapalnej aktywacji gleju wskazują, że komórki mikrogleju mogą być aktywowane na dwa różne sposoby, skutkujące powstaniem klasycznej (M1) lub alternatywnej (M2) odpowiedzi zapalnej (ryc.2). Komórki mikrogleju ulegają aktywacji, powodując wywołanie klasycznej odpowiedzi zapalnej (fenotyp M1). Dzieje się tak w warunkach patogennych, takich jak agregacja białek, mutacje genów, czynniki środowiskowe oraz działanie cytokin uwalnianych z komórek T, które pokonując barierę krew-mózg docierają do ośrodkowego układu nerwowego. Czynniki prozapalne uwalniane z mikrogleju typu M1 powodują aktywację astrocytów, co dodatkowo zwiększa pulę czynników prozapalnych oraz prowadzi do podwyższenia poziomu tlenu azotu i rodnika ponadtlenkowego. Proces zapalny oraz stres oksydacyjny przyczyniają się do degeneracji neuronów dopaminergicznych. Sekrecja substancji z uszkodzonych neuronów dopaminergicznych może powodować dalszą aktywację komórek glejowych i tym samym nasilać odpowiedź zapalną.

Klasyczna, prozapalna aktywacja mikrogleju jest związana z odpowiedzią na neuroinfekcje oraz czynniki bezpośrednio uszkadzające tkankę nerwową. Zupełnie odmiennie przedstawia się sytuacja, w której mikro-

glej zostaje aktywowany w sposób alternatywny i wykazuje cechy fenotypu M2. Taka aktywacja wiąże się z jego funkcją neuroprotektoryjną, wynikającą z pobudzonych mechanizmów związanych z regeneracją tkanek układu nerwowego oraz rekonstrukcją macierzy zewnątrzkomórkowej. Alternatywnie pobudzony mikroglej wykazuje podwyższoną ekspresję cytokin uznawanych obecnie za przeciwzapalne, takich jak: IL-10, TGF- $\beta$ , IGF-1, NGF oraz BDNF [51]. Analiza dotychczasowych doniesień naukowych wykazuje, że aby przywrócić długofalową homeostazę w mózgu, koniecznym może być nie tyle zahamowanie opisywanej prozapalnej aktywności mikrogleju, ile raczej zmiana jego fenotypu na taki, który pozwoli na naprawę i rekonstrukcję uszkodzonej tkanki [11]. Niewykluczone, że trening ruchowy zastosowany u zwierząt lub osób z parkinsonizmem może spowodować nie tyle zmniejszenie prozapalnej aktywacji gleju, co wręcz uruchomienie alternatywnej neuroprotektoryjnej aktywacji mikrogleju. Sprawdzenie takiego założenia wymagałoby zbadania zmian stężenia znaczników aktywacji mikrogleju typu M2, takich jak np. białko CD200 lub fraktalkina. Nie ma jak dotąd takich badań. Astrocyty mogą rekrutować i stymulować aktywację komórek mikrogleju, wykazując tym samym działanie prozapalne, sprzyjające utrzymywaniu się procesu neurodegeneracyjnego, ale także (podobnie, jak mikroglej) wydzielając do otoczenia czynniki przeciwzapalne, w tym czynniki neurotroficzne wpływające na przeżywanie oraz odbudowę uszkodzonych neuronów dopaminergicznych (np. GDNF, BDNF, MANF) [56]. Z powodu dwoistej natury, obecność komórek astrocytarnych o reaktywnym fenotypie, takich jak GFAP-ir, może sugerować, że astrocyty działają jako wzmacniacz odpowiedzi zapalnej zainicjowanej przez komórki mikrogleju, przyczyniając się do

śmierci komórek dopaminergicznych. Uważa się, że równie dobrze może to być element procesu neuroprotektoryjnego [3]. Działanie długotrwałego wysiłku fizycznego może zwiększać syntezę czynników troficznych. Wtedy nie dochodzi do prozapalnej proliferacji i aktywacji komórek gleju, ponieważ chronione przez neurotrofiny neurony dopaminergiczne nie ulegają degeneracji i tym samym nie wysyłają sygnałów mobilizujących układ odpowiedzi zapalnej.

## PODSUMOWANIE

Wyniki badań dowodzą, że aktywność fizyczna przeciwdziała uszkodzeniom neuronów dopaminergicznych śródmózgowia w chorobie Parkinsona, a procesowi temu towarzyszy wzrost poziomu GDNF i BDNF w części zbitnej istoty czarnej oraz ograniczenie rozwoju stanu zapalnego w strukturach dopaminergicznych. Bazując na informacjach zawartych w omówionych publikacjach, można także sądzić, że wywołane treningiem fizycznym zmniejszenie odpowiedzi zapalnej jest wynikiem zwiększonego poziomu czynników neurotroficznych. Uzasadniona jest także supozycja, że zmniejszenie odpowiedzi zapalnej pod wpływem wysiłku może być skutkiem bezpośredniego oddziaływania na procesy immunologiczne lub też pośrednio wynikiem aktywacji dróg sygnalizacyjnych zależnych od czynników troficznych wyzwalanych zwiększoną dostępnością neurotrofin. Poczynione obserwacje dostarczają dowodów na to, że trening ruchowy może być korzystnym rodzajem terapii u chorych z zespołem parkinsonowskim i zawierają także przesłanie profilaktyczne wskazujące, że aktywny styl życia może chronić przed rozwojem choroby Parkinsona.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Afzalpour M.E., Chadorneshin H.T., Foadoddini M., Eivari H.A.: Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol. Behav.*, 2015; 147: 78-83
- [2] Airavaara M., Chiocco M.J., Howard D.B., Zuchowski K.L., Peränen J., Liu C., Fang S., Hoffer B.J., Wang Y., Harvey B.K.: Widespread cortical expression of MANF by AAV serotype 7: localization and protection against ischemic brain injury. *Exp. Neurol.*, 2010; 225: 104-113
- [3] Barcia C.: Glial-mediated inflammation underlying parkinsonism. *Scientifica*, 2013; 2013: 357805
- [4] Bath K.G., Lee F.S.: Neurotrophic factor control of adult SVZ neurogenesis. *Dev. Neurobiol.*, 2010; 70: 339-349
- [5] Beavers K.M., Hsu F.C., Isom S., Kritchevsky S.B., Church T., Godpaster B., Pahor M., Nicklas B.J.: Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2010; 42: 2189-2196
- [6] Berchtold N.C., Chinn G., Chou M., Kessler J.P., Cotman C.W.: Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 2005; 133: 853-861
- [7] Boger H.A., Middaugh L.D., Huang P., Zaman V., Smith A.C., Hoffer B.J., Tomac A.C., Granholm A.C.: A partial GDNF depletion leads to earlier age-related deterioration of motor function and tyrosine hydroxylase expression in the substantia nigra. *Exp. Neurol.*, 2006; 202: 336-347
- [8] Brizard M., Carcenac C., Bemelmans A.P., Feuerstein C., Mallet J., Savasta M.: Functional reinnervation from remaining DA terminals induced by GDNF lentivirus in a rat model of early Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2006; 21: 90-101
- [9] Brooks S.V., Vasilaki A., Larkin L.M., McArdle A., Jackson M.J.: Repeated bouts of aerobic exercise lead to reductions in skeletal muscle free radical generation and nuclear factor  $\kappa$ B activation. *J. Physiol.*, 2008; 586: 3979-3990
- [10] Cassilhas R.C., Lee K.S., Fernandes J., Oliveira M.G., Tufik S., Meusen R., de Mello M.T.: Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*, 2012; 202: 309-317
- [11] Cerbai F., Lana D., Nosi D., Petkova-Kirova P., Zecchi S., Brothers H.M., Wenk G.L., Giovannini M.G.: The neuron-astrocyte-microglia triad in normal brain ageing and in a model of neuroinflammation in the rat hippocampus. *PLoS One*, 2012; 7: e45250
- [12] Chauhan N.B., Siegel G.J., Lee J.M.: Depletion of glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons of Parkinson's disease brain. *J. Chem. Neuroanat.*, 2001; 21: 277-288
- [13] Chen H., O'Reilly E.J., Schwarzschild M.A., Ascherio A.: Periphe-

ral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2008; 167: 90-95

[14] Cheng F.C., Ni D.R., Wu M.C., Kuo J.S., Chia L.G.: Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced neurotoxicity in C57BL/6 mice. *Neurosci. Lett.*, 1998; 252: 87-90

[15] Choi-Lundberg D.L., Lin Q., Chang Y.N., Chiang Y.L., Hay C.M., Mohajeri H., Davidson B.L., Bohn M.C.: Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science*, 1997; 275: 838-841

[16] Chung Y.C., Kim S.R., Jin B.K.: Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative stress in an experimental model of Parkinson's disease. *J. Immunol.*, 2010; 185: 1230-1237

[17] Cohen A.D., Tillerson J.L., Smith A.D., Schallert T., Zigmond M.J.: Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J. Neurochem.*, 2003; 85: 299-305

[18] Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A.: Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.*, 2007; 30: 464-472

[19] Dexter D.T., Jenner D.: Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic. Biol. Med.*, 2013; 62: 132-144

[20] Emerich D.F., Plone M., Francis J., Frydel B.R., Winn S.R., Lindner M.D.: Alleviation of behavioral deficits in aged rodents following implantation of encapsulated GDNF-producing fibroblasts. *Brain Res.*, 1996; 736: 99-110

[21] Febbraio M.A., Pedersen B.K.: Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.*, 2002; 16: 1335-1347

[22] Fellner L., Irschick R., Schanda K., Reindl M., Klimaschewski L., Poewe W., Wenning G.K., Stefanova N.: Toll-like receptor 4 is required for  $\alpha$ -synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia*, 2013; 61: 349-360

[23] Friedman A.: Choroba Parkinsona, mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie. Czelej, Lublin 2005

[24] Gash D.M., Zhang Z., Ovadia A., Cass W.A., Yi A., Simmerman L., Russell D., Martin D., Lapchak P.A., Collins F., Hoffer B.J., Gerhard G.A.: Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature*, 1996; 380: 252-255

[25] Geffken D.F., Cushman M., Burke G.L., Polak J.F., Sakkinen P.A., Tracy R.P.: Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am. J. Epidemiol.*, 2001; 153: 242-250

[26] Gerecke K.M., Jiao Y., Pagala V., Smeyne R.J.: Exercise does not protect against MPTP-induced neurotoxicity in BDNF haploinsufficient mice. *PLoS One*, 2012; 7: e43250

[27] Gill S.S., Patel N.K., Hotton G.R., O'Sullivan K., McCarter R., Bunage M., Brooks D.J., Svendsen C.N., Heywood P.: Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat. Med.*, 2003; 9: 589-595

[28] Goes A.T., Souza L.C., Filho C.B., Del Fabbro L., De Gomes M.G., Boeira S.P., Jesse C.R.: Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Neuroscience*, 2014; 256: 61-71

[29] Goldhammer E., Tanchilevitch A., Maor I., Beniamini Y., Rosen-schein U., Sagiv M.: Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int. J. Cardiol.*, 2005; 100: 93-99

[30] Griffin E.W., Mullally S., Foley C., Warmington S.A., O'Mara S.M., Kelly A.M.: Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol. Behav.*, 2011; 104: 934-941

[31] Gu Y., Nieves J.W., Stern Y., Luchsinger J.A., Scarmeas N.: Food

combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch. Neurol.*, 2010; 67: 699-706

[32] Gyorkos A.M., McCullough M.J., Spitsbergen J.M.: Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and NMJ plasticity in skeletal muscle following endurance exercise. *Neuroscience*, 2014; 257: 111-118

[33] Han Q., Xiang J., Zhang Y., Qiao H., Shen Y., Zhang C.: Enhanced neuroprotection and improved motor function in traumatized rat spinal cords by rAAV2-mediated glial-derived neurotrophic factor combined with early rehabilitation training. *Chin. Med. J.*, 2014; 127: 4220-4225

[34] Hennigan A., O'Callaghan R.M., Kelly A.M.: Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem. Soc. Trans.*, 2007; 35: 424-427

[35] Hirsch M.A., Farley B.G.: Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, 2009; 45: 215-229

[36] Hoffer B.J., Hoffman A., Bowenkamp K., Huettl P., Hudson J., Martin D., Lin L.F., Gerhardt G.A.: Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses toxin-induced injury to midbrain dopaminergic neurons *in vivo*. *Neurosci. Lett.*, 1994; 182: 107-111

[37] Huang E.J., Reichardt L.F.: Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu. Rev. Biochem.*, 2003; 72: 609-642

[38] Kearns C.M., Cass W.A., Smoot K., Kryscio R., Gash D.M.: GDNF protection against 6-OHDA: time dependence and requirement for protein synthesis. *J. Neurosci.*, 1997; 17: 7111-7118

[39] Kearns C.M., Gash D.M.: GDNF protects nigral dopamine neurons against 6-hydroxydopamine *in vivo*. *Brain Res.*, 1995; 672: 104-111

[40] Kohut M.L., McCann D.A., Russell D.W., Konopka D.N., Cunnick J.E., Franke W.D., Castillo M.C., Reighard A.E., Vanderah E.: Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of  $\beta$ -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav. Immun.*, 2006; 20: 201-209

[41] Kramer B.C., Goldman A.D., Mytilineou C.: Glial cell line derived neurotrophic factor promotes the recovery of dopamine neurons damaged by 6-hydroxydopamine *in vitro*. *Brain Res.*, 1999; 851: 221-227

[42] Krygowska-Wajs A., Fiszer U.: Znaczenie aktywności fizycznej w chorobie Parkinsona. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2014; 10: 66-70

[43] Lakka T.A., Lakka H.M., Rankinen T., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Bouchard C.: Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 2018-2025

[44] Lang A.E., Gill S., Patel N.K., Lozano A., Nutt J.G., Penn R., Brooks D.J., Hotton G., Moro E., Heywood P., Brodsky M.A., Burchiel K., Kelly P., Dalvi A., Scott B. i wsp.: Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2006; 59: 459-466

[45] Lau Y.S., Patki G., Das-Panja K., Le W.D., Ahmad S.O.: Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci.*, 2011; 33: 1264-1274

[46] Lee I.H., Seo E.J., Lim I.S.: Effects of aquatic exercise and CES treatment on the changes of cognitive function, BDNF, IGF-1, and VEGF of persons with intellectual disabilities. *J. Exerc. Nutrition Biochem.*, 2014; 18: 19-24

[47] Lindholm P., Saarma M.: Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors. *Dev. Neurobiol.*, 2010; 70: 360-371

[48] Lindholm P., Voutilainen M.H., Laurén J., Peränen J., Leppänen V.M., Andressoo J.O., Lindahl M., Janhunen S., Kalkkinen N., Timmusk T., Tuominen R.K., Saarma M.: Novel neurotrophic factor CDNF protects and rescues midbrain dopamine neurons *in vivo*. *Nature*, 2007; 448: 73-77

- [49] Lindvall O., Wahlberg L.U.: Encapsulated cell biodelivery of GDNF: A novel clinical strategy for neuroprotection and neuroregeneration in Parkinson's disease? *Exp. Neurol.*, 2008; 209: 82-88
- [50] Liu B.: Modulation of microglial pro-inflammatory and neurotoxic activity for the treatment of Parkinson's disease. *AAPS J.*, 2006; 8: E606-E621
- [51] Łabuzek K., Skrudlik E., Gabryel B., Okopień B.: Przeciwwzapalna funkcja komórek mikrogleju w świetle najnowszych badań naukowych. *Ann. Acad. Med. Siles.*, 2015; 69: 99-110
- [52] Mach A., Mirowska-Guzel D., Członkowski A., Członkowska A.: Czynniki neurotroficzne w chorobach neurodegeneracyjnych. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.*, 2007; 4: 173-180
- [53] Machaliński B., Łażewski-Banaszak P., Dąbkowska E., Paczkowska E., Gołąb-Janowska M., Nowacki P.: Rola czynników neurotroficznych w procesach regeneracji układu nerwowego. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2012; 46: 579-590
- [54] Maragakis N.J., Rothstein J.D.: Mechanisms of disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat. Clin. Pract., Neurology*, 2006; 2: 679-689
- [55] Mattson M.P.: Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2008; 1144: 97-112
- [56] McGeer P.L., McGeer E.G.: Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008; 23: 474-483
- [57] Monteiro-Junior R.S., Cevada T., Oliveira B.R., Lattari E., Portugal E.M., Carvalho A., Deslandes A.C.: We need to move more: neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Med. Hypotheses*, 2015; 85: 537-541
- [58] Neeper S.A., Gómez-Pinilla F., Choi J., Cotman C.W.: Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.*, 1996; 726: 49-56
- [59] Nicklas B.J., Hsu F.C., Brinkley T.J., Church T., Goodpaster B.H., Kritchevsky S.B., Pahor M.: Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2008; 56: 2045-2052
- [60] Nutt J.G., Burchiel K.J., Comella C.L., Jankovic J., Lang A.E., Laws E.R.Jr., Lozano A.M., Penn R.D., Simpson R.K., Stacy M., Wooten G.F.: Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology*, 2003; 60: 69-73
- [61] Paillard T., Rolland Y., de Souto Barreto P.: Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review. *J. Clin. Neurol.*, 2015; 11: 212-219
- [62] Parain K., Murer M.G., Yan Q., Faucheux B., Agid Y., Hirsch E., Raisman-Vozari R.: Reduced expression of brain-derived neurotrophic factor protein in Parkinson's disease substantia nigra. *Neuroreport*, 1999; 10: 557-561
- [63] Pedersen M., Bruunsgaard H., Weis N., Hendel H.W., Andreassen B.U., Eldrup E., Dela F., Pedersen B.K.: Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mech. Ageing Dev.*, 2003; 124: 495-502
- [64] Perry V.H.: The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain, Behav. Immun.*, 2004; 18: 407-413
- [65] Phani S., Loike J.D., Przedborski S.: Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012; 18 (Suppl. 1): S207-S209
- [66] Porritt M.J., Batchelor P.E., Howells D.W.: Inhibiting BDNF expression by antisense oligonucleotide infusion causes loss of nigral dopaminergic neurons. *Exp. Neurol.*, 2005; 192: 226-234
- [67] Rahe J., Becker J., Fink G.R., Kessler J., Kukolja J., Rahn A., Rosen J.B., Szabados F., Wirth B., Kalbe E.: Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Front. Aging Neurosci.*, 2015; 7: 187
- [68] Rangasamy S.B., Soderstrom K., Bakay R.A., Kordower J.H.: Neurotrophic factor therapy for Parkinson's disease. W: *Recent Advances in Parkinson's Disease: Translational and Clinical Research*, red.: A. Björklund, M.A. Cenci. *Prog. Brain Res.*, 2010; 184: 237-264
- [69] Schäbitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., Schwab S., Sommer C., Schneider A., Kuhn H.G.: Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke*, 2007; 38: 2165-2172
- [70] Scheele C., Nielsen S., Pedersen B.K.: ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends Endocrinol. Metabol.*, 2009; 20: 95-99
- [71] Sconce M.D., Churchill M.J., Greene R.E., Meshul C.K.: Intervention with exercise restores motor deficits but not nigrostriatal loss in a progressive MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2015; 299: 156-174
- [72] Sehm B., Taubert M., Conde V., Weise D., Classen J., Dukart J., Draganski B., Villringer A., Ragert P.: Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiol. Aging*, 2014; 35: 232-239
- [73] Slevin J.T., Gash D.M., Smith C.D., Gerhardt G.A., Kryscio R., Chebrolu H., Walton A., Wagner R., Young A.B.: Unilateral intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year of treatment and 1 year of withdrawal. *J. Neurosurg.*, 2007; 106: 614-620
- [74] Starkie R., Ostrowski S.R., Jauffred S., Febbraio M., Pedersen B.K.: Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J.*, 2003; 17: 884-886
- [75] Stępień K., Dzierżęga-Łęcznar A., Tam I.: Rola neuromelaniny w chorobie Parkinsona – nowe koncepcje. *Wiad. Lek.*, 2007; 60: 563-569
- [76] Sullivan A.M., Toulouse A.: The potential of neurotrophic factors for the treatment of Parkinson's disease. W: *Towards New Therapies for Parkinson's Disease*, red.: D.I. Finkelstein, 2011
- [77] Sun Z.P., Gong L., Huang S.H., Geng Z., Cheng L., Chen Z.Y.: Intracellular trafficking and secretion of cerebral dopamine neurotrophic factor in neurosecretory cells. *J. Neurochem.*, 2011; 117: 121-132
- [78] Tajiri N., Yasuhara T., Shingo T., Kondo A., Yuan W., Kadota T., Wang F., Baba T., Tayra J.T., Morimoto T., Jing M., Kikuchi Y., Kuramoto S., Agari T., Miyoshi Y. i wsp.: Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res.*, 2010; 1310: 200-207
- [79] Tansey M.G., Goldberg M.S.: Neuroinflammation in Parkinson's disease: Its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol. Dis.*, 2010; 37: 510-518
- [80] Tomac A., Lindqvist E., Lin L.F., Ögren S.O., Young D., Hoffer B.J., Olson L.: Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF *in vivo*. *Nature*, 1995; 373: 335-339
- [81] Trejo J.L., Carro E., Torres-Alemán I.: Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 1628-1634
- [82] Tuon T., Souza P.S., Santos M.F., Pereira F.T., Pedrosa G.S., Luciano T.F., De Souza C.T., Dutra R.C., Silveira P.C., Pinho R.A.: Physical training regulates mitochondrial parameters and neuroinflammatory mechanisms in an experimental model of Parkinson's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015; 2015: 261809
- [83] Tuon T., Valvassori S.S., Dal Pont G.C., Paganini C.S., Pozzi B.G., Luciano T.F., Souza P.S., Quevedo J., Souza C.T., Pinho R.A.: Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.*, 2014; 108: 106-112

- [84] Uhrbrand A., Stenager E., Pedersen M.S., Dalgas U.: Parkinson's disease and intensive exercise therapy – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol. Sci.*, 2015; 353: 9-19
- [85] Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F.: Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neurosci.*, 2004; 20: 2580-2590
- [86] Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F.: Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience*, 2003; 122: 647-657
- [87] Vieira V.J., Hu L., Valentine R.J., McAuley E., Evans E.M., Baynard T., Woods J.A.: Reduction in trunk fat predicts cardiovascular exercise training-related reductions in C-reactive protein. *Brain Behav. Immun.*, 2009; 23: 485-491
- [88] Voss M.W., Erickson K.I., Prakash R.S., Chaddock L., Kim J.S., Alves H., Szabo A., Phillips S.M., Wójcicki T.R., Mailey E.L., Olson E.A., Gothe N., Vieira-Potter V.J., Martin S.A., Pence B.D., Cook M.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F.: Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav. Immun.*, 2013; 28: 90-99
- [89] Voutilainen M.H., Bäck S., Pörsti E., Toppinen L., Lindgren L., Lindholm P., Peränen J., Saarma M., Tuominen R.K.: Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor is neurorestorative in rat model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 9651-9659
- [90] Wahl P., Schmidt A., Demarees M., Achtzehn S., Bloch W., Meister J.: Responses of angiogenic growth factors to exercise, to hypoxia and to exercise under hypoxic conditions. *Int. J. Sports Med.*, 2013; 34: 95-100
- [91] Wang L., Muramatsu S., Lu Y., Ikeguchi K., Fujimoto K., Okada T., Mizukami H., Hanazono Y., Kume A., Urano F., Ichinose H., Nagatsu T., Nakano I., Ozawa K.: Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Gene Ther.*, 2002; 9: 381-389
- [92] Wang Q., Liu Y., Zhou J.: Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl. Neurodegener.*, 2015; 4: 1-9
- [93] Wannamethee S.G., Lowe G.D., Whincup P.H., Rumley A., Walker M., Lennon L.: Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*, 2002; 105: 1785-1790
- [94] Watson M.B., Richter F., Lee S.K., Gabby L., Wu J., Masliah E., Efros R.B., Chesselet M.F.: Regionally-specific microglial activation in young mice over-expressing human wildtype alpha-synuclein. *Exp. Neurol.*, 2012; 237: 318-334
- [95] Woods J.A., Wilund K.R., Martin S.A., Kistler B.M.: Exercise, inflammation and aging. *Aging Dis.*, 2012; 3: 130-140
- [96] Wu S.Y., Wang T.F., Yu L., Jen C.J., Chuang J.I., Wu F.S., Wu C.W., Kuo Y.M.: Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav. Immun.*, 2011; 25: 135-146
- [97] Wysockiński A., Gruszczyński W.: Neurotrofiny – aktualny stan wiedzy. *Post. Psychiat. Neurol.*, 2008; 17: 385-390
- [98] Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1821-1830
- [99] Yarrow J.F., White L.J., McCoy S.C., Borst S.E.: Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci. Lett.*, 2010; 479: 161-165
- [100] Yasuhara T., Shingo T., Date I.: Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) therapy for Parkinson's disease. *Acta Med. Okayama*, 2007; 61: 51-56
- [101] Young D., Lawlor P.A., Leone P., Dragunow M., During M.J.: Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat. Med.*, 1999; 5: 448-453

---

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.