proLékaře.cz | 2.5.2024

Parkinsonova choroba JE priónové ochorenie

Úloha alfa-synukleínu (a-syn) pri Parkinsonovej chorobe (PCh) bola prvý krát popísaná v roku 1997 pri identifikácii mutácie génu pre a-syn ako príčiny autozomálne dominantnej PCh a zároveň bol a-syn identifikovaný ako hlavná zložka Lewyho teliesok [1]. Viacero rokov sa predpokladalo, že Lewyho telieska a a-syn sú základným patologickým prejavom PCh, ktorý sprevádza a charakterizuje toto ochorenie, avšak nemajú význam v patofyziológii PCh. Zlomový objav prišiel pri publikácii Kordowera et al, ktorí u pacientov s PCh po liečbe kmeňovými bunkami popísali pri autopsii inklúzie fosforylovaného a-syn nájdené aj v zdanlivo zdravých recentne transplantovaných fetálnych kmeňových bunkách [2]. V súčasnosti je známe, že pri PCh sa alfa-helikálna forma a-syn mení na štruktúru bohatú na beta-skladané listy, čím sa odhaľujú väzobné miesta na povrchu proteínu a dochádza k jeho patologickej agregácii a tvorbe toxických oligomérov a fibríl, ktoré sa môžu šíriť prion-like mechanizmom [3]. V jednej z prvých štúdií v tomto smere [4] boli ko-kultivované dve bunkové línie exprimujúce fluorescenčne značené proteíny a-syn-GFP a a-syn-DsRed. S dĺžkou kultivácie v tejto štúdii bol pozorovaný nárast počtu buniek s pozitívnym značením pre obidva typy a-syn. Po intrakortikálnej injekcii a-syn u myší v tejto štúdii došlo k nižšej expresii u jedincov, kde bola realizovaná ko-injekcia inhibítorov endocytózy.

V štúdii Luk et al po intrastriatálnej inokulácii syntetických fibríl a-syn do mozgu zdravých myší a makakov došlo k medzibunkovému prenosu patologického a-syn a indukcii neurodegeneratívneho procesu podobného PCh [5]. Toto šírenie bolo časovo závislé a kopírovalo anatomické prepojenia štruktúr, ktoré boli inokulované. Ulusoy et al realizovali štúdiu, pri ktorej do n. vagus potkana injekovali virálny vektor – adeno-asociovaný vírus s naviazanou DNA pre ľudský a-syn [6]. Dva týždne po injekcii zaznamenali výraznú pozitívnu reakciu na ľudský a-syn v ipsilaterálnych štruktúrach kaudálneho mozgového kmeňa, ktoré sa kolokalizovali do cholinergných neurónov dorzálneho motorického jadra n. vagus. Osem týždňov po injekcii bol prítomný ľudský a-syn v štruktúrach ponsu a kaudálneho mezencefala a v 18. týždni po injekcii boli patologické zmeny prítomné už aj v rostrálnom mozgovom kmeni a prednom mozgu pokusných zvierat. Celkové množstvo detekovaného a-syn sa zvyšovalo s dobou od podania virálneho vektoru do n. vagus.

Pan-Montojo et al zostavili myšací model PCh, kde pokusným myšiam dlhodobo intragastricky podávali nízke dávky rotenonu [7]. Táto chronická expozícia viedla po 1,5 mesiaci u pokusných, avšak nie u kontrolných zvierat k typickej akumulácii a-syn v štruktúrach enterického nervového systému. Zároveň sa tieto zmeny u pokusných, ale nie u kontrolných myší šírili do dorzálneho motorického jadra n. vagus. U myší, ktoré boli pitvané tri mesiace od začiatku expozície rotenonu, na rozdiel od myší po 1,5-mesačnej expozícii, bolo možné preukázať prítomnosť a-syn aj v oblasti substantia nigra, u týchto zvierat bola zároveň prítomná neuronálna strata v substantia nigra. Neskôr Pan-Montojo et al realizovali u časti zvierat pred začiatkom expozície rotenonu jednostrannú vagotómiu [8]. U zvierat s vagotómiou bol pozorovaný minimálny nález a-syn v dorzálnom motorickom jadre n. vagus ipsilaterálne k strane vagotómie, kdežto nález na strane bez vagotómie bol podobný ako v predchádzajúcej štúdii. Tento nález výrazne podporuje úlohu n. vagus v patogenéze šírenia patologických zmien z enterického nervového systému do CNS.

Dôvody podporujúce priónovú teóriu PCh:

1. Zmena konformácie a-syn vedie k jeho patologickej agregácii.
2. Nadmernou akumuláciou toxických foriem a-syn dochádza k poškodeniu bunky.
3. Uvoľnený patologický a-syn sa šíri a „infikuje" okolité bunky.
4. Patologický a-syn sa predvídateľne šíri po nervových dráhach.

✉
MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Neurologická klinika LF UPJŠ
v Košiciach, Slovenská republika
Neurologická klinika UN L. Pasteura
Košice, Slovenská republika

Podporené grantom Agentúry pre podporu výskumu a vývoja (APVV-14-0415) a Vedeckej grantovej agentúry MŠVVaŠ a SAV (VEGA 1/0024/14).

Literatúra

1. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997; 388(6645): 839–840.
2. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TM, Olanow CW. Lewy-body like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 2008; 14(5): 504–506.
3. Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of a-synuclein, tau and amyloid-b pathologies. Nat Rev Neurosci 2013; 14(9): 626–636.
4. Hansen C, Angot E, Bergström AL, Steiner JA, Pieri L, Paul G et al. α-synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. J Clin Invest 2011; 121(2): 715–725.
5. Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ et al. Pathological α-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. Science 2012; 338(6109): 949–953.
6. Ulusoy A, Rusconi R, Pérez-Revuelta BI, Musgrove RE, Helwig M, Winzen-Reichert B et al. Caudo-rostral brain spreading of a-synuclein through vagal connections. EMBO Mol Med 2013; 5(7): 1051–1059.
7. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Knels L, Pursche S, Jung R et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. Plos One 2010; 5(1): e8762.
8. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, Arnhold M, O'Sullivan GA, Pal A et al. Enviromental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. Sci Rep 2012; 2: 898.