

STO LAT – CZY NAPRAWDĘ WSZYSCY CHCEMY ŻYĆ TAK DŁUGO? CHOROBY NEURODEGENERACYJNE JAKO NIEODŁĄCZNY ELEMENT STARZENIA MÓZGU I PRÓBY POSZUKIWANIA EFEKTYWNYCH TERAPII



**One hundred years – do we really all want to live that long?
Neurodegenerative diseases as an inseparable element of brain aging
and attempts in research towards effective therapies**

Grzegorz Kreiner (Kraków)

Streszczenie

Wszyscy z nas chcieliby żyć długo, zdrowo i szczęśliwie. Niestety, nie zawsze jest to możliwe i – paradoksalnie – najpoważniejszym z zadań, jakie stoi przed współczesną medycyną jest nie tyle samo przedłużenie życia ludzkiego, co utrzymanie go we względnie dobrym zdrowiu do ostatnich dni. Jednym z największych zagrożeń dla dobrej kondycji umysłowej i fizycznej w podeszłym wieku są choroby neurodegeneracyjne, w znacznej większości o nieustalonej etiologii. Pomimo ogromnych wysiłków, gigantycznych funduszy i wielu lat badań zmierzających do zrozumienia molekularnych podstaw neurodegeneracji, postęp w tej dziedzinie nie wydaje się szczególnie spektakularny, biorąc pod uwagę aktualne możliwości terapeutyczne. Dostępne farmakoterapie ograniczają się do leczenia objawowego i nie są w stanie zahamować postępu choroby związanej z nieodwracalną utratą komórek nerwowych, a szans na znalezienie skutecznego sposobu leczenia przyczynowego jak na razie nie widać. Być może lepszą strategią okażą się badania prowadzone w kierunku neuroprotekcji i wykorzystania wciąż niezbyt dobrze poznanych, naturalnych mechanizmów obronnych organizmu, co przy rozwoju wczesnej diagnostyki pozwoliłoby na skuteczną prewencję.

Abstract

All of us would like to live a long, healthy and happy life. Unfortunately, this is not always possible and – paradoxically – the most serious of the tasks facing modern medicine is not so much to extend human life as to keep it in relatively good health until the last days. One of the biggest threats to good mental and physical condition in the elderly are neurodegenerative diseases, mostly of unknown etiology. Despite enormous efforts, giant funds and many years of research towards understanding the molecular basis of neurodegeneration, progress in this field does not seem particularly spectacular from the patient's point of view. Available pharmacotherapies are limited only to symptomatic treatment and are not able to stop the progression of the disease associated with irreversible loss of nerve cells and the chances of finding an effective method of treatment are not yet defined. Perhaps a better strategy would be the research focused on neuroprotection and enhancement of still not well understood, natural self-defense capacity of the organism.

Urodziny, tort, czasem coś mocniejszego. Wesoła atmosfera i tradycyjne życzenia poparte chóralnie odśpiewanym „*Sto lat...*”. Abstrakcyjna perspektywa w wieku, nawet dajmy na to lat 30, nad którą szybko przechodzimy do porządku dziennego zajmując się konsumpcją – najpierw tortu, a później w szerszym wymiarze dóbr, o które w codziennym życiu tak zabiegamy. Tymczasem lata mijają, a wraz z upływem czasu nasze ciało zaczyna nie nadążać za wciąż młodym duchem. Zaczynamy płacić za to, czego od niego wymagaliśmy – nieprzespane noce, gotowość do działania przez 24 godziny, 7 dni w tygodniu, toksyczne relacje w miejscu pracy, wszechobecny pośpiech i presja sukcesu, wciąż przesuwane terminy ukończenia pilnych zleceń. Mimo to, dzięki postępowi medycyny i – pomimo powszechnego narzekania – jednak dobrego dostępu do opieki zdrowotnej na wysokim poziomie w krajach tzw. bogatej Północy, żyjemy coraz dłużej,

dym duchem. Zaczynamy płacić za to, czego od niego wymagaliśmy – nieprzespane noce, gotowość do działania przez 24 godziny, 7 dni w tygodniu, toksyczne relacje w miejscu pracy, wszechobecny pośpiech i presja sukcesu, wciąż przesuwane terminy ukończenia pilnych zleceń. Mimo to, dzięki postępowi medycyny i – pomimo powszechnego narzekania – jednak dobrego dostępu do opieki zdrowotnej na wysokim poziomie w krajach tzw. bogatej Północy, żyjemy coraz dłużej,

a bariera 100 lat przestała być postrzegana jako coś nieosiągalnego. Paradoksalnie, obecnie mniejszym problemem jest, aby takiego wieku dożyć, natomiast coraz trudniej osiągnąć to przy dobrej kondycji umysłowej i fizycznej.

W filmie „Still Alice” z ust wykładowczynie uniwersyteckiej (oscarowa rola Julianne Moore), u której zdiagnozowano **chorobę Alzheimera**, pada zdanie „*wolałabym mieć raka...*” Jest w tym wiele prawdy: współcześnie nawet zaawansowane stadium choroby nowotworowej daje choć cień nadziei, jeśli nawet nie na pełne wyleczenie, to przynajmniej zatrzymanie jej progresji. W przypadku choroby Alzheimera na dzień dzisiejszy nadziei nie ma żadnej. Choroba ta odziera człowieka z godności jak żadna inna. Powoli tracimy wszystko, co zdobyliśmy z takim trudem przez lata: wspomnienia, doświadczenia, życiową mądrość, a osoby, które kochamy zostają kolejno i bezpowrotnie wymazywane z pamięci. Pozostaje tylko wegetacja ogólnie sprawnego ciała, choć pozbawionego możliwości kontroli nawet najprostszyc czynności fizjologicznych, które upodabnia się do pielęgnowanej przez lata rośliny. I nic z tym nie można zrobić, poza początkowo farmakologicznym wzmocnieniem procesów kognitywnych, funkcjonowania pamięci, zdolności kojarzenia faktów – niestety, w mocno ograniczonym czasie. Druga co do częstości występowania choroba neurodegeneracyjna, **choroba Parkinsona**, jest również na dzień dzisiejszy nieuleczalna. Tym razem sytuacja jest odwrotna – wciąż sprawny umysł nie jest w stanie koordynować ruchów ciała i w efekcie cierpiąca na nią osoba nie potrafi wykonywać podstawowych czynności życiowych – zjeść obiadu, ubrać się czy pójść do sklepu.

Neurodegeneracja to proces nieubłagany: jak już się raz rozpocznie, jest nie do zatrzymania. Poszczególne etapy utraty neuronów i związane z nimi bezpośrednio objawy są wprawdzie dobrze opisane w fachowej literaturze medycznej, ale co z tego, skoro póki co, przynajmniej z punktu widzenia pacjenta, niewiele potrafimy z tą wiedzą zrobić. Na dorocznym, międzynarodowym zjeździe *Society for Neuroscience* w USA, na który przyjeżdża zawrotna liczba blisko 30 tys. naukowców z całego świata zajmujących się tylko sektorem neuronauk, prezentacje dotyczące najnowszych wyników badań nad chorobami neurodegeneracyjnymi stanowią całe bloki tematyczne z symultanicznymi wykładami podczas licznych sesji naukowych. Pomimo to, przełomu jak na razie nie widać, a problem staje się coraz bardziej palący. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przewiduje, zakładając obecne tempo starzenia się społeczeństw, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych, że już

w 2050 roku na świecie będzie żyło ok. 100 mln ludzi ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera i 12 mln z chorobą Parkinsona.

Choroba Alzheimera – czy dzisiaj wiemy coś więcej?

Choroba Alzheimera (*Alzheimer disease*, AD) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się atrofią mózgu, będącą bezpośrednią przyczyną upośledzenia funkcji poznawczych i zaniku pamięci. W 90% przypadków AD pozostaje chorobą idiopatyczną (o nieznannej przyczynie), istnieją jednak dwa czynniki, powszechnie postrzegane jako potencjalnie sprawcze: **plytki amyloidowe** i **splątki neurofibrylarne**. Plytki amyloidowe zawierają białko **beta-amyloidu (A β)**, formujące się w wyniku rozpadu białka będącego tzw. prekursorem (związkiem chemicznym poprzedzającym wytworzenie właściwej cząsteczki) amyloidu (ang. *amyloid precursor protein*, APP), którego jedna forma, beta-amyloid 42 (A β 42), jest uważana za neurotoksyczną. Przyjmuje się – choć zdania na ten temat są podzielone – że podwyższone poziomy A β 42 wraz ze wzrostem stosunku A β 42/A β 40 stanowią istotny czynnik ryzyka zachorowania na AD [18]. Splątki neurofibrylarne (ang. *neurofibrillary tangles*, NFT) to z kolei nieprawidłowe nagromadzenia **białka Tau** wewnątrz neuronów. Mimo to w obu przypadkach pozostaje kwestią dyskusyjną, czy występowanie złożeń A β i NFT należy do rzeczywistego czynnika rozwoju patofizjologii AD, czy też jest zjawiskiem towarzyszącym procesowi neurodegeneracyjnemu. Szeroka praca pogładowa na temat tej choroby była przedstawiana wcześniej we *Wszechświecie* przez K. Ossowską w 2018 r [13].

Jak dotychczas zidentyfikowano trzy mutacje wywołujące tzw. rodzinne, dziedziczne genetycznie formy AD (*Familial Alzheimer Disease*, FAD) w trzech genach kodujących wspomniany już APP oraz białka presenilinę-1 (PS1) i presenilinę-2 (PS2). Mutacje te zostały odtworzone u myszy w modelach zwierzęcych i znacząco przyczyniły się do pomysłu na opracowanie tzw. **szczepionki beta-amyloidowej**, mającej na celu zapobieżenie akumulacji A β w tkance mózgowej i w efekcie powstrzymanie procesu chorobowego. Niestety, pomimo obiecujących wyników uzyskanych w modelach zwierzęcych, jak dotychczas żadna z prób klinicznych nie przyniosła efektu, choć może to być związane ze zbyt późnym wprowadzeniem szczepionki, która – jak można się spodziewać – będzie miała raczej działanie zapobiegawcze niż lecznicze. Ostateczną odpowiedź na pytanie co do sensu takiego podejścia przyniosą zapewne rezultaty eksperymentu prowadzonego od 2016 roku

w największej znanej rodzinie z FAD, mieszkającej w pobliżu Medellin w Kolumbii, z zastosowaniem crenezumabu (pasywna immunoterapia szczepionki anty-A β). Badania te są prowadzone po raz pierwszy na tak dużej grupie (cała rodzina liczy bowiem około

postulują, że być może powinniśmy pójść o krok dalej, niż tylko sprawdzać kolejne sposoby na „leczenie myszy”, poprzez proste zmniejszanie agregacji amyloidu lub białka Tau [7]. W istocie, badania związane z AD są zdominowane przez dwie frakcje, zwane



Ryc. 1. *Persistence of Memory* – William Utermohlen (1933 – 2007). U pochodzącego z Wielkiej Brytanii artysty zdiagnozowano w 1995 r. chorobę Alzheimera. Jego autoportrety, malowane w kolejnych latach wraz z postępującą progresją choroby, stanowią przejmujące świadectwo pacjenta cierpiącego na AD, dokumentujące stopniowy rozkład umysłu (*Pursuing the Ephemeral, Painting the Enduring: Alzheimer's and the Artwork of William Utermohlen*; <http://digitalcommons.iwu.edu/utermohlen>).

300 osób) i po raz pierwszy w formie terapii prewencyjnej u osób zagrożonych rodzinną formą AD, ale – co ważne – jeszcze przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów [2].

Pojawia się w tym miejscu problem przełożenia potencjalnych pomysłów na terapię AD, z dość dużym powodzeniem ewaluowanych w modelach zwierzęcych, na ich zastosowanie kliniczne. Musimy mieć świadomość, że aktualnie wszystkie uznane transgeniczne modele AD opierają się na manipulacjach związanych z wywołaniem FAD, podczas gdy 90% AD pozostaje formą idiopatyczną. Niektórzy badacze

zartobliwie „baptystami” i „tauistami”, które zwierają swe szeregi w krytyce, nie dopuszczając do głosu innych hipotez. Warto podkreślić, że pomimo braku wiedzy o przyczynie innych niż genetyczne form AD, praktycznie wszystkie zwierzęce modele AD są konstruowane w oparciu o założenie, że akumulacja A β jest przyczyną AD. Tymczasem na dzień dzisiejszy, pomimo stworzenia wielu wariantów modeli opartych o różną mutację APP, nie ma istotnego przełomu w rozumieniu etiopatologii choroby.

Ponieważ ryzyko późnego wystąpienia AD wiąże się z występowaniem genu kodującego inne białko,

apolipoproteinę E4 (APOE4), stąd alternatywnym podejściem w badaniach nad AD było niedawno stworzenie myszy z nadmierną ekspresją APOE4, które – co warto podkreślić – nie wykazują akumulacji A β związanej z utratą neuronów i postępowaniem fenotypu behawioralnego odzwierciedlającego AD, co sugeruje niezależną od A β rolę APOE4 [9]. Interesującą alternatywą w badaniach jest również kierunek zmierny do poznania potencjalnie szkodliwej roli jonów wapnia [4], co wiąże się z możliwością zastosowania leków będących antagonistami receptora kanału wapniowego NMDA (np. memantyny). Inne, choć bardziej ogólnie postulowane przyczyny AD, obejmują przewlekłe stany zapalne, problemy naczyniowe, stres oksydacyjny, wzrost poziomu cholesterolu czy zaburzenia w metabolizmie glukozy. Najnowszym odkryciem, które niedawno przetoczyło się szerokim echem przez prasę, jest powiązanie AD z obecnością odpowiedzialnych za wywołanie paradontozy bakterii *Porphyromonas gingivalis*, choć z prowadzonych badań nie wynika jeszcze, że zachowanie higieny jamy ustnej może uchronić nas przed chorobą Alzheimera [8]. Niemniej nie zaszkodzi o to zadbać.

Choroba Parkinsona – czy dzisiaj wiemy coś więcej?

Choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD) charakteryzuje się postępującą utratą neuronów odpowiedzialnych za produkcję istotnego neuroprzekaźnika, **dopaminy**, w rejonach mózgu zwanych istotą czarną (ang. *substantia nigra*, SN) oraz brzusznej części nakrywki (ang. *ventral tegmental area*, VTA). Brak dopaminy jest bezpośrednią przyczyną bradykinezy (spowolnienie ruchowe), sztywności mięśniowej i drżenia spoczynkowego, stanowiących najbardziej widoczne objawy choroby. Pozostałe objawy to problemy motoryczne, zaburzenie postawy i dysfunkcje układu autonomicznego, współwystępujące z pojawianiem się inkluzji białkowych, tzw. ciał Lewy'ego (*Lewy bodies*, LB) w obrębie neuronów. Prace pogładowe opisujące chorobę Parkinsona i badania nad możliwością jej leczenia przedstawiano we wcześniejszych numerach Wszechświata w roku 2016 [10] i w 2017 [12]. Aktualnie dostępne możliwości leczenia farmakologicznego PD opierają się wciąż na leczeniu objawowym. Tak na dobrą sprawę od pół wieku podstawowa i najbardziej skuteczna farmakoterapia – niestety tylko maskująca progresję choroby – sprowadza się do podawania leku będącego tzw. prekursorem dopaminy. Samej dopaminy podać pacjentowi nie można, bo nie przechodzi ona przez tzw. barierę krew-mózg. Przyjmowanie tego leku, związku o nazwie **L-DOPA (lewodopa)**, dla maksy-

malnej efektywności podawanego w skojarzeniu z lekami zapobiegającymi jego rozpadowi zanim dotrze on do mózgu, jest skuteczne tylko do pewnego czasu, dopóki w rejonie SN/VTA pozostanie jeszcze wystarczająca liczba neuronów produkujących dopaminę, a w rejonie tzw. jądra ogoniastego obecne są zakończenia dopaminowe, które z tego „doładowania” mogą skorzystać. Niestety, prędzej czy później, neurony te i ich zakończenia zginą, a leczenie straci sens. To tak jakby na budowie, choć dostarczamy regularnie cegły, zabrakło murarza. A ponieważ pierwsze objawy choroby Parkinsona pojawiają się dopiero w późnej fazie, kiedy neuronów dopaminowych pozostaje zaledwie ok. 20% z wyjściowej populacji, na skuteczne leczenie, nawet w formie objawowej, nie pozostaje zbyt wiele czasu.

Podobnie jak w przypadku AD, PD w ok. 90% pozostaje formą idiopatyczną. Spośród pozostałych 10% genetycznych form PD zidentyfikowano jak dotychczas 26 genów, w których mutacje odpowiadają za rodzinną formę PD. Zwykle w przypadkach dziedzicznych mutacji u ludzi choroba ujawnia się wcześniej, a jej progresja i przebieg jest szybszy. Mutacje te odtworzono zatem w wielu mysich modelach transgenicznym, jednak ku zaskoczeniu badaczy okazało się, że wiele z tych modeli charakteryzuje się jedynie stosunkowo łagodnymi zmianami, często bez wyraźnej utraty komórek dopaminowych [3]. Może to sugerować istnienie nieznanych mechanizmów kompensacyjnych, których zbadanie mogłoby się przyczynić nie tylko do lepszego zrozumienia, dlaczego choroby neurodegeneracyjne są zaburzeniami o powolnym rozwoju patologii, ale także dostarczyć potencjalnych celów dla nowych strategii farmakoterapii o charakterze prewencyjnym [11].

Interesującą teorią, która ostatnio przeżywa renesans, jest pomysł zaklasyfikowania choroby Parkinsona jako choroby prionowej w oparciu o wyniki wcześniejszych badań w modelach transgenicznym, w tym eksperymencie wykazującym możliwość przeniesienia patologicznej alfa-synukleiny *in vivo* u myszy transgenicznym ze zmutowaną, ludzką formą tego białka [6]. Z kolei największą nadzieję na skuteczną terapię budzą aktualnie próby z podawaniem tzw. **czynników neurotroficznym** (substancji „odżywiających” neurony) [15], co nie wydaje się pozbawione szans w kontekście obalenia pokutującego przez cały XX wiek dogmatu wykluczającego możliwość odtwarzania się komórek nerwowych w ludzkim mózgu, ale droga do sukcesu jeszcze daleka.

Brak oczekiwanych rezultatów (w sensie wiernego odzwierciedlenia fenotypu) przy próbach odtworzenia ludzkich mutacji odpowiedzialnych za PD był

sygnałem, że warto rozszerzyć poszukiwania w innych kierunkach. Przykładem transgenicznego modelu parkinsonizmu nie związanego bezpośrednio z żadną ze znanych rodzinnych form PD są badane również w naszym zakładzie myszy pozbawione selektywnie w neuronach dopaminowych czynnika transkrypcyjnego TIF-1A (niezbędnego dla syntezy białek rybosomalnych, biorących udział w procesie translacji, czyli "przetłumaczenia" informacji genetycznej zawartej w DNA) [16]. Model ten charakteryzuje się nie tylko daleko idącą, selektywną degeneracją neuronów SN/VTA, bezpośrednio związaną z licznymi cechami PD na poziomie molekularnym, ale także pożądaną progresją utraty komórek ze zróżnicowaną kinetyką tego procesu w obrębie SN i VTA, podobnie jak to ma miejsce u ludzi. Neurodegeneracyjny fenotyp tych myszy jest związany z **upośledzeniem aktywności jąderka komórkowego**, którego rola – w świetle ostatnich doniesień – wykracza daleko poza regulowanie procesu syntezy rybosomalnego RNA i może mieć znaczenie w patologii nie tylko PD i AD, ale także innych, rzadziej spotykanych chorób neurodegeneracyjnych [14].

Być może pewnym błędem jest skupianie się w wielu badaniach podstawowych nad modelami zwierzęcymi, które mają na celu jak najwierniej odzwierciedlić ostatni etap choroby, polegający na utracie neuronów. Podejście to ma dwie zasadnicze wady. Po pierwsze, jak już wspomniano, niekoniecznie mutacja występująca u ludzi objawi się identycznymi cechami u gryzoni – myszy i szczurów laboratoryjnych. Po drugie większość z tych modeli zwierzęcych nie uwzględnia bardzo istotnej cechy chorób neurodegeneracyjnych, jaką jest powolna, systematyczna utrata komórek nerwowych. Podanie neurotoksyny, nawet bardzo selektywnej dla neuronów dopaminowych, jaką jest związek MPTP, powoduje ich nieodwracalne zniszczenie, zwykle w ciągu 48 godzin. Trzeba też pamiętać, że wywołana w ten sposób neurodegeneracja tak naprawdę ma niewiele wspólnego z PD. Jest to jedynie narzędzie, po zastosowaniu którego można badać mysz pozbawioną neuronów dopaminowych. I jeśli nawet w ten sposób wykazuje się efekty terapeutyczne związków chemicznych, które potencjalnie mogłyby stać się lekami, to trzeba pamiętać, że są to efekty chroniące przed działaniem neurotoksyny, nie przed chorobą Parkinsona.

Może zatem czas na zmianę myślenia w tej strategii? W 2004 roku pojawiła się publikacja niemieckiego patomorfologa, Heiko Braaka, który po przebadaniu dużej liczby materiału sekcyjnego pokazał, że neurodegeneracja w PD to nie tylko utrata neuronów dopaminowych, bezpośrednio odpowiadają-

cych za objawy. Zaobserwował on, że w rejonie tzw. **miejsca sinawego** liczba neuronów produkujących inny, bardzo istotny fizjologicznie neuroprzekaźnik, **noradrenalinę**, również znacznie spadała u osób z PD. Spadki w liczbie neuronów noradrenergicznych najprawdopodobniej nie przyczyniały się jednak do istotnych, zauważalnych dolegliwości u pacjentów. Braak wysnuł i opublikował hipotezę, iż PD może zaczynać się o wiele wcześniej, a układ noradrenergiczny jest prawdopodobnie atakowany wiele lat przed wystąpieniem pierwszych objawów związanych z utratą komórek odpowiedzialnych za produkcję dopaminy i w efekcie objawy schorzenia [5]. Znalazło to nawet potwierdzenie w kilku publikacjach eksperymentalnych, gdzie wykazano, że neurony dopaminowe są znacznie bardziej podatne na wspomnianą neurotoksynę MPTP (klasyczny, farmakologiczny model wywołania PD u zwierząt) u myszy potraktowanych wcześniej inną neurotoksyną, DSP4, celującą w układ noradrenergiczny. Ale mysz potraktowana dwoma neurotoksynami to kiepski model badawczy, bo tak naprawdę, pomijając problemy techniczne związane z brakiem selektywności DSP4, wywołane uszkodzenia są tak duże, że nie wiadomo, czego efekty w rezultacie badamy.

W naszych badaniach¹ postanowiliśmy iść dalej tropem nieco odłożonej na bok hipotezy Braaka i stworzyć model zwierzęcy w postaci myszy z wywołaną progresywną (postępującą w czasie) degeneracją **ośrodkowego układu noradrenergicznego** w rejonie miejsca sinawego, z którego wychodzą projekcje obejmujące zasięgiem niemal cały mózg. Przy czym nie interesuje nas – poza ogólną dokumentacją procesu – sam przebieg tej neurodegeneracji. Badamy w jaki sposób wpływa ona na układ dopaminowy – nie będący celem wywołanej mutacji. Czy będziemy mogli zobaczyć u takich myszy jakies negatywne skutki w funkcjonowaniu neuronów dopaminowych? Być może prowadzące finalnie do neurodegeneracji, tak charakterystycznej dla choroby Parkinsona? Czy taka neurodegeneracja może zostać zapoczątkowana samoistnie, poprzez uszkodzenie innego układu neuroprzekaźnictwa, powiązanego z układem dopaminowym? Jeśli tak (a wstępne wyniki są dość obiecujące), byłby to model zupełnie zmieniający strategię poszukiwania możliwych farmakoterapii, tym razem nie polegających na leczeniu objawowym, kiedy utrata neuronów dopaminowych już wystąpiła, ale celujących w ich ochronę przed neurodegeneracją. Takie strategie nazywa się **neuroprotekcijnymi**. A ponieważ wiemy, że w każdym organizmie istnieje szereg naturalnych mechanizmów neuroprotekcyjnych, być może udałoby

się je na tyle wzmocnić (podając odpowiednie leki), że uchroniłyby to komórki dopaminowe przed neurodegeneracją albo przynajmniej odsunęło ją w czasie. PD – poza nielicznymi, agresywnymi w przebiegu i wczesnie objawiającymi się klinicznie, dziedzicznymi formami – jest chorobą diagnozowaną zwykle w okolicy 60. roku życia i rozwija się na przestrzeni kilku, kilkunastu lat. Jeśli zatem pod wpływem leków działających na układ noradrenergiczny udało się przesunąć jej początek o, powiedzmy o 20–30 lat, to... cel byłby osiągnięty. Pacjenci zyskaliby oczywiście możliwość dożycia przysłowiowej „setki” w dobrym zdrowiu. Przynajmniej jeśli chodzi o chorobę Parkinsona.

Badania te mają również element pewnej uniwersalności. Istnieją teorie przemawiające za tym, że choć dane schorzenie neurodegeneracyjne objawia się zupełnie innymi cechami związanymi z rodzajem ginących neuronów, to mechanizmy prowadzące do wywołania bądź powstrzymania śmierci komórek mogą być uniwersalne i to nawet włączając te choroby neurodegeneracyjne, które mają podłoże wyłącznie genetyczne, jak w przypadku choroby Huntingtona. Wśród niektórych badaczy istnieje pogląd, że różne choroby neurodegeneracyjne mogą posiadać wspólne szlaki prowadzące do ostatecznej śmierci komórki. Postuluje się, że takie holistyczne podejście może przyczynić się do lepszego zrozumienia patofizjologii neurodegeneracji [1].

Pozostaje jeszcze pytanie, jak wywołać genetycznie neurodegenerację ograniczoną tylko i wyłącznie do miejsca sinawego, niewielkiego rejonu mózgu, który u myszy ma rozmiar nie większy od główki od szpilki? Z pomocą przychodzą nowoczesne metody inżynierii genetycznej, a konkretnie opisany zaledwie kilka lat temu przez Francuzkę Emmanuelle Charpentier i Kanadyjkę Jennifer Doudna system tzw. „nożyc molekularnych” CRISPR/Cas9 [17]. Dzięki wykorzystaniu naturalnego mechanizmu obronnego bakterii możemy w oparciu o ten system zaprojektować konstrukt genetyczny, który praktycznie umożliwi wycięcie niemal dowolnego genu. W naszym przypadku jest to wspomniany wcześniej czynnik transkrypcyjny TIF-1A. Bez tej kluczowej cząsteczki komórki zginą na przestrzeni kilku tygodni. Problem jeszcze w tym, jak dokonać eliminacji określonych komórek, w tym przypadku noradrenergicznych, „nie ruszając” przy tym żadnych innych. To wymaga pewnej podstawowej znajomości biochemii: otóż w komórkach noradrenergicznych występuje unikatowy enzym, **beta-hydroksylaza dopaminowa** (ang. *dopamine beta-hydroxylase*, DBH). Wystarczy zatem tak zaprojektować nasze „molekularne noży-

ce”, aby rozpoznawały one i wycinały białko znajdujące się wyłącznie w komórkach, gdzie znajduje się ten enzym. Nie wchodząc w skomplikowane szczegóły, jest to możliwe do zrobienia w warunkach laboratoryjnych. Pozostaje jeszcze ostatnia kwestia: komórki noradrenergiczne, zawierające DBH, nie znajdują się wyłącznie w miejscu sinawym, ale też w innych rejonach naszego ciała, choćby w nadnerczach. Ale i na to jest rada, wystarczy podać wirus, będący nośnikiem konstrukt genetycznego wywołującego mutację, bezpośrednio do miejsca sinawego przy pomocy tzw. stolika stereotaktycznego, przyrządu umożliwiającego wykonanie precyzyjnych iniekcji ultracienką igłą z dokładnością do ułamków milimetra. Dzięki temu możemy dokonać wprowadzenia konstrukt do pożądanego rejonu mózgu. Oczywiście, biologia to nie matematyka i nawet przy bardzo dokładnym wykonaniu iniekcji trudno o bezwzględną powtarzalność. Ale nawet jeśli dojdzie do „zarażenia” wirusem niepożądanych komórek w najbliższym sąsiedztwie, nie stanowi to problemu, ponieważ mutacja będzie aktywowana tylko i wyłącznie w komórkach zawierających DBH, a więc tylko w komórkach noradrenergicznych.

Olbrzymi postęp, jaki dokonał się we współczesnych metodach obrazowania mózgu, umożliwił wychwytywanie zmian neurodegeneracyjnych już bardzo wczesnie. Choć metody te nie są jeszcze stosowane w rutynowej, przesiewowej diagnostyce, być może taki czas wkrótce nastąpi. Równolegle prowadzone są intensywne poszukiwania wczesnych markerów chorób neurodegeneracyjnych, możliwych do zdiagnozowania z płynów ustrojowych. Rozwijany przez nas eksperymentalny model badawczy – w przypadku potwierdzenia zakładanej hipotezy – również może się do tego w przyszłości przyczynić. Gdyby tak się stało, będziemy posiadać model o wiele lepszy niż proste odwzorowanie utraty neuronów, wywołane przez czynniki mające niewiele wspólnego z postacią tzw. idiopatycznej (o nieznanym pochodzeniu) formy PD. Jest więc o co walczyć!

¹ projekt finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (grant Opus13 NCN2017/25/B/NZ7/02406)

Bibliografia

1. Ahmed RM, Devenney EM, Irish M, Ittner A, Naismith S, Ittner LM, Rohrer JD, Halliday GM, Eisen A, Hodges JR et al. (2016) Neuronal network disintegration: common pathways linking neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:1234-1241.
2. Barrera-Ocampo A, Lopera F. (2016) Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Columb Med (Cali)* 47:203-212.
3. Blesa J, Przedborski S. (2014) Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat* 8:155.
4. Bojarski L, Herms J, Kuznicki J. (2008) Calcium dysregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 52:621-633.
5. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121-134.
6. Brundin P, Melki R. (2017) Prying into the Prion Hypothesis for Parkinson's Disease. *J Neurosci* 37:9808-9818.
7. Franco R, Cedazo-Minguez A. (2014) Successful therapies for Alzheimer's disease: why so many in animal models and none in humans? *Front Pharmacol* 5:146.
8. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. (2017) Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis* 58:337-348.
9. Huang Y, Mahley RW. (2014) Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis* 72 Pt A:3-12.
10. Kosmowska B (2016) Zwierzęta transgeniczne i ich zastosowanie w badaniu choroby Parkinsona. *Wszechświat*, 117: 99-107.
11. Kreiner G. (2015) Compensatory mechanisms in genetic models of neurodegeneration: are the mice better than humans? *Front Cell Neurosci*, 9:56.
12. Ossowska K (2017) Zwierzęta laboratoryjne w służbie chorych na chorobę Parkinsona. *Wszechświat* 118: 187-200.
13. Ossowska K. (2018) Czy chorobę Alzheimera można wyleczyć. *Wszechświat* 119: 183-195.
14. Parlato R, Kreiner G. (2013) Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle? *J Mol Med* 91:541-547.
15. Poyhonen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. (2019) Effects of Neurotrophic Factors in Glial Cells in the Central Nervous System: Expression and Properties in Neurodegeneration and Injury. *Front Physiol* 10:486.
16. Rieker C, Engblom D, Kreiner G, Domanskyi A, Schober A, Stotz S, Neumann M, Yuan X, Grummt I, Schutz G, Parlato R. (2011) Nucleolar disruption in dopaminergic neurons leads to oxidative damage and parkinsonism through repression of mammalian target of rapamycin signaling. *J Neurosci* 31:453-460.
17. Sander JD, Joung JK. (2014) CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol* 32:347-355.
18. Selkoe DJ, Hardy J. (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8:595-608.