

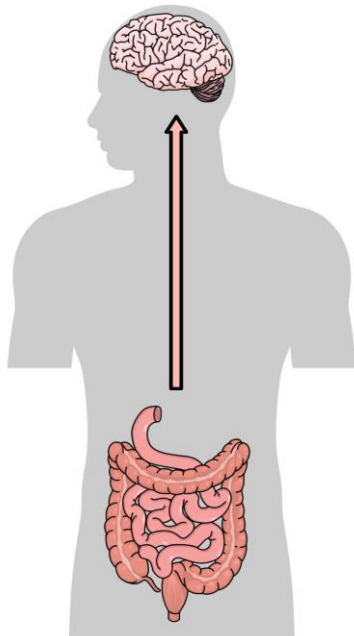
# Czy choroba Parkinsona może mieć swój początek w jelitach ?

## Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (chP) jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Znakami rozpoznawczymi tego schorzenia są zarówno agregacja patologicznych form białka  $\alpha$ -synukleiny jak i śmierć neuronów odpowiedzialnych za produkcję dopaminy w rejonie mózgu zwanym częścią zbitą istoty czarnej (ang. substantia nigra pars compacta, SNpc). ChP powoduje szereg zaburzeń motorycznych do których można zaliczyć drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniową, spowolnienie ruchowe, problemy z koordynacją oraz utrzymaniem prawidłowej postawy. ChP jest nieuleczalna. Niestety nie istnieje skuteczna terapia, która mogłaby zatrzymać lub spowolnić postęp choroby.

## Hipoteza Heiko Braak'a

W 2003 roku Heiko Braak zasugerował, że chP może mieć swój początek w jelitach, skąd patologiczna forma  $\alpha$ -synukleiny mogłaby rozprzestrzeniać się dalej poprzez nerw błędny, kierując się w stronę mózgu. Docierając do SNpc powodowałaby śmierć neuronów produkujących dopaminę. Obecnie coraz więcej wyników badań wspiera tę teorię. Brakującym ogniwem wciąż był jednak model zwierzęcy, u którego doszłoby do transportu  $\alpha$ -synukleiny z jelit do mózgu.



## Co odkryli Autorzy artykułu ?

Badaczom z Johns Hopkins University School of Medicine udało się stworzyć taki model. Mysiom podano egzogenną, patologiczną formę  $\alpha$ -synukleiny wstrzykując ją do warstw mięśniowych odzwiernika i dwunastnicy, które gęsto unerwione są przez nerw błędny. Spowodowało to, że endogenna  $\alpha$ -synukleina, która występuje fizjologicznie u zdrowych osobników zmieniała swoją formę w kierunku patologicznej a następnie nerwem błędnym kierowała się w stronę mózgu. Natomiast, gdy podawano egzogenną  $\alpha$ -synukleinę myszom nie wykazującym ekspresji endogennej  $\alpha$ -synukleiny nie dochodziło do jej rozprzestrzenienia się i zwiększenia ilości w mózgu.

W badaniach stwierdzono, że po miesiącu od iniekcji, patologiczna forma  $\alpha$ -synukleiny u myszy była obecna w jądrze grzbietowym nerwu błędnego rdzenia przedłużonego oraz miejscu sinawym pnia mózgu, natomiast po 3 miesiącach pojawiła się także w ciele migdałowatym oraz SNpc. W tym czasie małe ilości  $\alpha$ -synukleiny obserwowane były także w podwzgórzu i korze przedczołowej. Po 7 miesiącach od iniekcji białko widoczne było dodatkowo w hipokampie, prążkowi i opuszce węchowej. W modelu mysim obserwowano także istotny spadek neuronów produkujących dopaminę w SNpc oraz spadek dopaminy w prążkowi. Co niezwykle ważne oraz interesujące, myszy oprócz szeregu deficytów motorycznych wykazywały dodatkowo objawy depresyjne, lękowe, zaburzenia węchu, pamięci oraz problemy z uczeniem się. Żadne z tych objawów nie były obserwowane zarówno u myszy, u których nerw błędny został przecięty, jak i u myszy pozbawionych endogennej  $\alpha$ -synukleiny.

Badania te wspierają hipotezę Braaka o rozprzestrzenianiu się  $\alpha$ -synukleiny z jelit do mózgu, czemu towarzyszą zarówno objawy motoryczne jak i nie-motoryczne chP. Stworzenie przez autorów nowego modelu może przyspieszyć z jednej strony badania dotyczące interakcji jelito – mózg, a z drugiej - badania skoncentrowane na czynnikach mogących zapoczątkować powstawanie nieprawidłowej formy  $\alpha$ -synukleiny oraz jej rozprzestrzeniania się. Model ten umożliwi także analizy potencjalnych, nowych terapii mających na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju sporadycznej formy chP.

**Źródło:** S. Kim et al., *Transneuronal propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease*, Neuron, doi:10.1016/j.neuron.2019.05.035, 2019.

**Autor tekstu:** Martyna Paleczna-  
Zakład Neuropsychofarmakologii

**Oprawa graficzna:** Bernadeta Pietrzak, Agnieszka Wnuk, Martyna Paleczna -  
Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii

**Grafika:** mindthegraph.com