

Transkryptomika przestrzenna w badaniach nad chorobą Alzheimera?

Jak można zobaczyć geny w akcji?

Czym jest choroba Alzheimera?

Wyobraź sobie, że nie możesz. Nie możesz się skupić. Nie możesz znaleźć słów. Nie potrafisz opisać wystroju pokoju, w którym siedzisz. Zapominasz – o drobnych sprawach, o zaplanowanej wizycie u lekarza, o podlaniu kwiatów, o odebraniu przesyłki z poczty, o przyjęciu leków na serce, o tym, czy jesteś głodny. Łatwo się denerwujesz, ale kto by się nie denerwował, kiedy świat wokół jest taki niepodobny do tego, co znasz, tego co pamiętasz, kiedy wokół wmawiają, że jest rok 2021, ale ty wiesz, że przecież wczoraj skończył się stan wojenny. Bliscy muszą coraz częściej wyręczać cię w codziennych czynnościach. Wpadasz w apatię.

Taka jest rzeczywistość osób dotkniętych chorobą Alzheimera. Jest ona najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną, a także najczęstszą przyczyną otępienia. Pojawia się głównie u osób starszych i prowadzi u nich do masowego obumierania neuronów m.in. w strukturach związanych z pamięcią, mową, myśleniem abstrakcyjnym. Co zatem powoduje takie spustoszenie w mózgu? Geneza choroby wciąż nie jest wystarczająco dobrze poznana. Podczas gdy 1-2% przypadków ma podłoże genetyczne, pochodzenie i mechanizm powstawania zmian w mózgu u pozostałych 98% pozostają niejasne. Dotychczas wysunięte hipotezy podkreślają m.in. rolę procesów zapalnych, biometali i stresu oksydacyjnego oraz agregację zmodyfikowanych białek. Żeby zatem odpowiedzieć na to pytanie, trzeba się bliżej przyjrzeć samemu mózgowi dotkniętemu chorobą Alzheimera – zajrzyjmy więc pod mikroskop.

Splątki, płytki i co dalej?

W obrazie mikroskopowym tkanki mózgowej pozyskanej pośmiertnie od pacjentów z chorobą Alzheimera patolodzy szukają dwóch charakterystycznych tworów z nieprawidłowymi białkami. Pierwszym z nich są splątki neurofibrylarne zlokalizowane w obrębie neuronów (zawierają białko tau), drugim – tkwiące w zewnątrzkomórkowej macierzy płytki amyloidowe, zwane także płytkami starczymi. Ich rola w powstawaniu i postępowaniu choroby Alzheimera jest nie do końca wyjaśniona. Wiadomo natomiast, że pojawienie się płytek starczych nie jest obojętne dla komórek układu nerwowego – neuronów, ale także mikrogleju, astrocytów i oligodendrocytów. Komórki te reagują na sąsiedztwo płytek, zmieniając swój kształt, aktywność oraz ilość i rodzaj produkowanych cząsteczek. Temu zjawisku postanowili bliżej przyjrzeć się Chen i współpracownicy (Chen i wsp., 2020). Badacze nie tylko podejrzeli komórki pod mikroskopem, oglądając wyznakowane wcześniej konkretne białka, ale także sprawdzili, jak zmienia się ekspresja genów w poszczególnych populacjach komórek w pobliżu płytek starczych różnych struktur mózgowych w mysim modelu choroby Alzheimera.



Czego nowego dowiedzieliśmy się dzięki Autorom pracy?

Obecność płytek starczych w tkance mózgowej prowadzi do zróżnicowanej funkcjonalnie i czasowo reakcji sąsiadujących komórek. Pojawienie się płytek najpierw prowadzi do zmian w ekspresji genów oligodendrocytów zaangażowanych w procesy mielinizacji neuronów, natomiast w późniejszej fazie obserwowane są zmiany w poziomie transkryptów powiązanych ze stresem oksydacyjnym i funkcjami układu odpornościowego w mikrogleju i astrocytach. Badanie to pokazało, jak bardzo złożone efekty obecność płytek starczych wywiera na różne typy komórek nerwowych. Dzięki publikacji Chen i współpracowników zrobiliśmy kolejny krok w stronę rozwiązania tajemnic choroby Alzheimera.

Źródło: Chen WT et al. *Spatial Transcriptomics and In Situ Sequencing to Study Alzheimer's Disease*. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.038.

Autorka tekstu: Anna Radlicka -
Zakład Neurofarmakologii Molekularnej

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

Grafika: Biorender.com