

Zatrzymać transmisję: nowy kierunek poszukiwań terapii choroby Parkinsona.

Dwa stulecia badań nad chorobą Parkinsona

Wzmianki o dolegliwościach przypominających chorobę Parkinsona można znaleźć już starożytnych indyjskich i chińskich tekstach. Jednak za początek współczesnych badań nad tą chorobą uznaje się rok 1817, kiedy to został opublikowany „Esej o drżące porażnej” (ang. „An essay on the shaking palsy”). Choroba została później nazwana od nazwiska autora tego tekstu – Jamesa Parkinsona. Najbardziej charakterystyczne objawy choroby Parkinsona – spowolnienie ruchowe, drżenia spoczynkowe, zaburzenia postawy ciała, zaburzenia mowy i sztywność mięśniowa – wiążą się z obumieraniem bardzo specyficznej populacji neuronów w mózgu – tzw. neuronów dopaminowych. Proces obumierania neuronów dopaminowych przebiega na przestrzeni wielu lat i zaczyna się prawdopodobnie już ponad dekadę przed wystąpieniem opisanych objawów i diagnozą choroby. W tym czasie mogą mu towarzyszyć mniej specyficzne objawy takie jak zaburzenia snu, zaburzenia węchu, zatwardzenia czy zwiększona zapadalność na depresję. Natomiast w późniejszych fazach choroby, zwykle kilka do kilkunastu lat od diagnozy u chorych rozwijają się demencja, hipotensja i problemy z układem moczowym. Obecnie potrafimy leczyć tylko część objawów choroby Parkinsona, głównie objawy motoryczne, poprzez leki zwiększające aktywność pozostałych przy życiu neuronów dopaminowych lub poprzez elektryczną stymulację pewnych obszarów mózgu implantowanymi elektrodami. Znane terapie, choć skuteczne w przeciwdziałaniu objawów motorycznych w pierwszych fazach choroby, nie zatrzymują powolnego obumierania neuronów dopaminowych. Właściwie pomimo ponad 200 lat badań wciąż nie wiemy dlaczego neurony dopaminowe umierają w chorobie Parkinsona, nie jesteśmy też pewni jakie są przyczyny objawów niemotorycznych.

Czy choroba Parkinsona ma podłoże prionowe?

Nierozwiązaną zagadką pozostaje również obecność widocznych pod mikroskopem złogów białkowych w preparatach przygotowanych z mózgow zmarłych pacjentów. Złogi te – nazywane ciałami Lewy’ego – opisane zostały ponad 100 lat temu. Co ciekawe występują one nie tylko w neuronach dopaminowych ale również w neuronach wiązanych np. z funkcjami kognytywnymi czy zaburzeniami nastroju – liczne ciała Lewiego obserwowane są w neuronach pobudzających w korze mózgowej i ciele migdałowatym a także w neuronach serotonergicznym w jądrach szwu i nordernergicznych w miejscu sinawym. Przez wiele lat natura ciał Lewy’ego pozostawała tajemnicą, jednak w ciągu ostatnich 25 lat dowiedzieliśmy się, że formują się one z błędnie sfaldowanego białka – alfa-synukleiny „pozlepianego” ze sobą oraz z innymi elementami komórki. Od niedawna wiemy również, że alfa-synukleina ma właściwości prionowe – może przybrać patologiczną - „zepsutą” - formę, która powiela się „psując” białka o naturalnej konformacji. Co więcej, ta forma może rozprzestrzeniać się niczym wirus między neuronami.

Dlaczego poznanie komórkowego receptora dla alfa-synukleiny jest ważne i czy może nim być białko LAG3?

Wydaje się że prionowe właściwości alfa-synukleiny mogą stanowić klucz do poznania podłoża choroby Parkinsona oraz opracowania wczesnych metod diagnostycznych i być może terapii pozwalających na zatrzymanie choroby we wczesnym stadium. Jednym z kluczowych pytań czekających na odpowiedź jest mechanizm w jaki alfa-synukleina przenika przez błonę komórkową. Zablokowanie tego procesu, mogłoby zatrzymać rozprzestrzenianie się patologii pomiędzy komórkami w mózgu. Mao i wsp. zbadali czy zwiększenie poziomów różnych białek błonowych w modelu komórkowym nasili wiązanie prionowej formy alfa-synukleiny. Zidentyfikowali kilka białek, z których największe powinowactwo do alfa-synukleiny miało białko LAG-3, obecne również na powierzchni neuronów. Następnie pokazali że zablokowanie wiązania alfa-synukleiny do LAG-3 zahamowało rozprzestrzenianie się prionów alfa-synukleiny i tworzenie agregatów przypominających formy Lewy’ego w hodowanych *in vitro* neuronach. Wykorzystali też myszy transgeniczne pozbawione białka LAG-3, żeby pokazać iż brak tego białka spowalnia tworzenie złogów przypominających ciała Lewy’ego w zwierzęcym modelu choroby Parkinsona. Jednakże zwierzęta transgeniczne pomimo całkowitego braku LAG-3, nie były całkowicie chronione przed prionową formą alfa-synukleiny. Wskazywałoby to że LAG-3 może być tylko jednym z kilku białek odpowiedzialnych za transmisję prionowej formy alfa-synukleiny w mózgu.



Obecnie na całym świecie prowadzone są intensywne badania nad rozprzestrzenianiem prionowej formy alfa-synukleiny pomiędzy neuronami, w nadziei że pełne poznanie tego procesu przyczyni się do powstania terapii mogących zatrzymać lub chociaż spowolnić rozwój choroby Parkinsona.

Źródło: Mao, X et al. *Pathological α -synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3*, doi:10.1126/science.aah3374.

Autor tekstu: Piotr Chmielarz – Zakład Biochemii Mózgu

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