

Prawdziwa struktura α -synukleiny

α -synukleina jest białkiem, które w warunkach patologicznych ulega agregacji, tworząc struktury zwane ciałami Lewy'ego. Ciało te stwierdza się w przypadkach choroby Parkinsona, demencji z ciałami Lewy'ego czy zaniku wieloukładowego (Mezey *et al.*, 1998; Spillantini *et al.*, 1997). Choroby te czasami określane są wspólnym terminem „synukleinopatie” (*synucleinopathies*). Zwykle struktura 3D białka ukazuje jego rolę i funkcje, jednak wyizolowane białko z organizmu żywego samo w sobie ma zaburzoną strukturę przestrzenną. Nie jest znana rzeczywista struktura tego białka wewnątrz żywych organizmów. W przypadku α -synukleiny istnieje spór o to, czy w warunkach *in vivo* występuje w formie monomerycznej czy tetramerycznej (Alderson i Markley, 2013), co może mieć znaczenie przy projektowaniu ewentualnych leków stabilizujących strukturę białka. W „Nature” 4 marca 2016 roku ukazał się artykuł Theilleta i wsp. opisujący szczegółowo strukturę α -synukleiny wewnątrz żyjących komórek. Autorzy wykazali, że podana do komórki α -synukleina występuje głównie pod postacią monomeryczną, a jej struktura przestrzenna jest dynamiczna. Dodatkowo nie stwierdzono cech spontanicznej oligomeryzacji, agregacji czy degradacji. Co ciekawe, wewnątrz komórki struktura białka chroni hydrofobową domenę białka zwaną „nie- β -amyloidową składową” (*non-amyloid- β component*, NAC) od kontaktów z cytoplazmą komórki, co ma zapobiegać agregacji białka.

Inną ciekawą obserwację związaną z wymienioną publikacją przynosi praca Stuendl i wsp. (2016) wskazująca, że α -synukleina znajdująca się w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) jest zamknięta w około 2% w endosomach. Endosomy są naturalnie występującymi strukturami płynu międzykomórkowego oraz PMR, zwykle wielkości 40–150 nm, uwalnianymi przez neurony oraz komórki gleju (Faure *et al.*, 2006; Fitzner *et al.*, 2011). Stuendl i wsp. (2016) wykazali, że komórki inkubowane z endosomami pochodzącymi od pacjentów z chorobą Parkinsona oraz otępieniem z ciałami Lewy'ego indukowały oligomeryzację α -synukleiny w większym stopniu niż w grupie kontrolnej. Obserwacje te, tym razem *in vitro*, mogą w pewnym stopniu wyjaśnić patomechanizm synukleinopatii.

Transtyretyna i receptor dla lipoprotein o małej gęstości, czyli transport mózgowo-wątrobowy

Usuwanie β -amyloidu z ośrodkowego układu nerwowego odbywa się przez aktywny transport przez barierę krew–mózg i krew–płyn mózgowo-rdzeniowy. Proces ten zachodzi dzięki specyficznym transporterom – LRP1 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1*) i RAGE (*receptor for advanced glycation end product*) (Tanzi *et al.*, 2004). Klasycznie transtyretyna jest zaangażowana w transport hormonów tarczycy oraz retinolu, wykazuje jednak również powinowactwo do β -amyloidu. W jednym z eksperymentów przeprowadzonych na myszach transgenicznych Alemi i wsp. (2016) wykazali, że internalizacja β -amyloidu w obecności transtyretyny jest zdecydowanie szybsza niż bez niej. Następnie stwierdzili, że podanie do komory bocznej rekombinowanej transtyretyny myszom pozbawionym obu genów transtyretyny powoduje pojawienie się tego białka we krwi obwodowej, natomiast podanie rekombinowanej transtyretyny dożylnie nie skutkuje pojawieniem się tego białka w PMR. W ostatniej części eksperymentu naukowcy zwrócili uwagę, że transtyretyna reguluje poziom LRP1, co sugeruje, że białko to wykorzystuje ów receptor, aby dostać się do wnętrza komórki – hepatocyta. Badanie dowodzi istnienia jednokierunkowego transportu β -amyloidu z ośrodkowego układu nerwowego do wątroby za pomocą transtyretyny.

Immunoterapia w przypadku mózgowej angiopatii amyloidowej (cerebral amyloid angiopathy, CAA) – coraz bliżej

Wiele firm farmaceutycznych zainwestowało miliony, jeśli nie miliardy, w rozwój leków usuwających β -amyloid z ośrodkowego układu nerwowego. Choć wyniki badań klinicznych związanych z chorobą Alzheimera nie wypadły zachęcająco, doprowadziły do opracowania przeciwciał monoklonalnych, które w specyficzny sposób łączą się z β -amyloidem. Próbą znalezienia innego wskazania do zastosowania tej grupy leków jest mózgowa angiopatia amyloidowa. I tak Bales i wsp. (2016) wykazali na modelu zwierzęcym, że ponezumab (przeciwciało anty- β -amyloidowe) zmniejsza depozyty β -amyloidu w naczyniach oraz poprawia reaktywność naczyń. Jak sędzę, najbliższe lata przyniosą dalsze rozstrzygnięcia, być może będziemy podawać lek „A” i obserwować ilość nowych mikrokrwotoków (radiologiczny postęp choroby) i/lub makrokrwotoków/udarów niedokrwiennych (kliniczny postęp choroby) – jak widać, wystarczy interpolować niektóre doświadczenia związane ze stwardnieniem rozsianym (?).

„Nowa”, potencjalnie odwracalna przyczyna nagłego pogorszenia pacjenta z otępieniem

Część lekarzy pracujących na „pierwszej linii frontu” na pewno jest w stanie sobie przypomnieć pacjentów kierowanych z otępieniem, których stan kliniczny pogarszał się w bardzo krótkim czasie i u których nie udało się ustalić przyczyny tego regresu. Od około 2005 roku coraz częściej ukazują się prace wskazujące, że w późnym wieku może wystąpić choroba autoimmunologiczna polegająca na wytworzeniu przeciwciał przeciwko β -amyloidowi znajdującemu się w świetle naczyń mózgowych. Określa się ją jako zapalenie związane z mózgową angiopatią amyloidową (cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, CAA-ri). Klinicznie ten podtyp mózgowej angiopatii amyloidowej charakteryzuje się szybkim postępem zaburzeń poznawczych, napadami padaczkowymi, bólami głowy, objawami ogniskowymi oraz zmianami w rezonansie magnetycznym. Najważniejszym aspektem tej jednostki jest fakt, że można zastosować duże dawki steroidów i uzyskać zadowalającą poprawę kliniczną. Więcej informacji Czytelnicy znajdą w pracy Auriela i wsp. (2016).

Karol Jastrzębski

Piśmiennictwo

- Alderson TR, Markley JL: Biophysical characterization of α -synuclein and its controversial structure. *Intrinsically Disord Proteins* 2013; 1: 18–39.
- Alemi M, Gaitero C, Ribeiro CA *et al.*: Transthyretin participates in beta-amyloid transport from the brain to the liver- involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein 1? *Sci Rep* 2016; 6: 20164.
- Auriel E, Charidimou A, Gurol ME *et al.*: Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol* 2016; 73: 197–202.
- Bales KR, O'Neill SM, Pozdnyakov N *et al.*: Passive immunotherapy targeting amyloid- β reduces cerebral amyloid angiopathy and improves vascular reactivity. *Brain* 2016; 139: 563–577.
- Faure J, Lachenal G, Court M *et al.*: Exosomes are released by cultured cortical neurones. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31: 642–648.
- Fitzner D, Schnaars M, van Rossum D *et al.*: Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis. *J Cell Sci* 2011; 124: 447–458.
- Mezey E, Dehejia AM, Harta G *et al.*: Alpha synuclein is present in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 493–499.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM *et al.*: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839–840.
- Stuendl A, Kunadt M, Kruse N *et al.*: Induction of α -synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2016; 139: 481–494.
- Tanzi RE, Moir RD, Wagner SL: Clearance of Alzheimer's A β peptide: the many roads to perdition. *Neuron* 2004; 43: 605–608.
- Theillet FX, Binolfi A, Bekei B *et al.*: Structural disorder of monomeric α -synuclein persists in mammalian cells. *Nature* 2016; 530: 45–50.