

Rola czynników neurotroficznych w procesach regeneracji układu nerwowego

The role of neurotrophic factors in regeneration of the nervous system

Bogusław Machaliński¹, Piotr Łażewski-Banaszak¹, Elżbieta Dąbkowska², Edyta Paczkowska¹, Monika Gołqb-Janowska³, Przemysław Nowacki³

¹Zakład Patologii Ogólnej, Katedra Fizjopatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

²Samodzielna Pracownia Terapii Komórkowej, Katedra Fizjopatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³Katedra i Klinika Neurologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 6: 579-590

DOI: 10.5114/ninp.2012.32354

Streszczenie

Czynniki neurotroficzne regulują przeżycie, rozwój i funkcję tkanki nerwowej. Działają poprzez dwie klasy receptorów i aktywację różnych szlaków sygnałowych w komórkach docelowych. Poznanie fizjologicznej roli neurotrofin w utrzymaniu homeostazy ośrodkowego układu nerwowego oraz regeneracji uszkodzonej tkanki rozbudziło nadzieję na wykorzystanie ich w leczeniu ciężkich schorzeń neurodegeneracyjnych, m.in. stwardnienia bocznego zanikowego oraz choroby Parkinsona. Postęp wiedzy w obszarze farmakoterapii, terapii genowej oraz biologii komórek macierzystych umożliwił rozwój nowoczesnych form leczenia z zastosowaniem transplantacji komórek regenerujących. Mogą one w niedalekiej przyszłości doprowadzić do opracowania bezpiecznych i skutecznych form leczenia tych ciężkich i nieuleczalnych dotychczas schorzeń.

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, czynniki neurotroficzne, receptory neurotrofinowe, terapia komórkowa.

Abstract

Neurotrophic factors regulate survival, development, and function of nervous tissue. They act via two different classes of receptors and activation of various signaling pathways in the target cells. Illumination of their physiological role in the maintenance of central nervous system homeostasis as well as regeneration of damaged tissue have ignited expectations to heal neurodegenerative diseases, including amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson disease. Advances in pharmacotherapy, gene therapy, and stem cell biology have enabled development of novel therapies with application of regenerating cell transplantation. In the foreseeable future, it may lead to the establishment of safe and effective ways of treatment of these severe and currently incurable diseases.

Key words: neurodegenerative diseases, neurotrophic factors, neurotrophic receptors, stem cell-based therapy.

Wstęp

Regeneracja tkanki nerwowej jest procesem ograniczonym, regulowanym przez właściwości środowiska tkankowego, które z kolei są zależne od zmian w fizjologii organizmu. Koncepcja ta po raz pierwszy została sformułowana na przełomie XIX i XX w. przez prekursorów neurobiologii – Santiago Ramóna y Cajala i Francisco Tello [1]. W latach 50. ubiegłego stulecia Rita Levi-Montalcini, Viktor Hamburger i Stanley Cohen [2] odkryli i zdefiniowali właściwości czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF). W kolejnych latach opisano inne białkowe czynniki neuroprotektcyjne, m.in. czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgo-

sorów neurobiologii – Santiago Ramóna y Cajala i Francisco Tello [1]. W latach 50. ubiegłego stulecia Rita Levi-Montalcini, Viktor Hamburger i Stanley Cohen [2] odkryli i zdefiniowali właściwości czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF). W kolejnych latach opisano inne białkowe czynniki neuroprotektcyjne, m.in. czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgo-

Adres do korespondencji: Bogusław Machaliński, Zakład Patologii Ogólnej Katedry Fizjopatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, e-mail: machalin@pum.edu.pl

Pracę otrzymano: 27.03.2012; przyjęto do druku: 2.07.2012

wego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), neurotrofinę 3 (NT-3) i 4 (NT-4). Są one syntetyzowane i wydzielane przez komórki nerwowe mózgu, rdzenia kręgowego oraz komórki tkanek zależnych od obwodowych neuronów czuciowych, ruchowych i współczulnych. Pełnią ważne i zróżnicowane funkcje, regulują m.in. przeżycie, różnicowanie, dojrzewanie, tworzenie synaps i wzrost neuronów, zarówno w życiu embrionalnym, jak i dorosłym. Odkrycie tych cząsteczek stało się kluczowe dla zrozumienia etiopatogenezy wielu chorób układu nerwowego, procesów neuroregeneracji i dało nadzieję na opracowanie nowych terapii schorzeń neurologicznych. Dzisiaj już wiadomo, że równowaga pomiędzy procesami neuroregeneracji i neurodegeneracji w dużej mierze jest zależna od dostępności i aktywności odpowiednich czynników neurotroficznych.

Czynniki neurotroficzne – krótka charakterystyka

Tradycyjnie wyodrębnia się trzy rodziny czynników neurotroficznych: pierwszą stanowią „klasyczne” neurotrofiny, tj. NGF, BDNF, NT-3, NT-4; druga rodzina białek neurotroficznych obejmuje ligandy czynnika neurotroficznego pochodzenia glejowego (*glial cell derived neurotrophic factor* – GDNF); do trzeciej grupy zalicza się natomiast cytokiny neuropoetyczne [3].

Neurotrofiny NGF, BDNF, NT-3 i NT-4 to białka występujące najczęściej w postaci niekowalencyjnie związanych homodimerów, w pewnych sytuacjach zdolne są jednak również do tworzenia struktur heterodimerycznych (NT-3/BDNF, NT-4/BDNF i inne). Chociaż większość z nich pozbawiona jest aktywności mitogennej, zalicza się je aktualnie do czynników wzrostu. Większość białek tej grupy wykazuje wielokierunkowe działanie, nieograniczone ściśle do tkanki nerwowej. Wykazano na przykład, że w sercu dotkniętym zawałem zwiększają przeżycie kardiomiocytów [4].

Czynnik wzrostu nerwów jest najlepiej poznaną neurotrofiną. Indukuje różnicowanie i reguluje przeżycie neuronów cholinergicznym przegrody, prądkowia oraz jądra podstawnego wielkokomórkowego [5]. Wpływa na komórki Schwanna i fibroblasty, działa troficznie na neurony zwoju korzenia grzbietowego i zwoju współczulnego [6]. Czynnik ten promuje ponadto różnicowanie prekursorów w kierunku neuronów współczulnych w nadnerczach. Bierze także udział w dojrzewaniu wstępujących włókien nocyceptywnych typu C i Aδ [6]. Pod wpływem NGF nasila się ekspresja małych peptydów sygnałowych, takich jak substancja P i peptyd pochodny genu kalcy-

toninowego (*calcitonin gene related peptide* – CGRP) [6]. Czynnik wzrostu nerwów powoduje również wzrost syntezy i metabolizmu acetylocholino poprzez wpływ na enzymy: acetylotransferazę cholinową i acetylocholinesterazę. Największe stężenie tej neurotrofiny stwierdzono w hipokampie. W razie uszkodzenia mózgu poziom NGF znacząco zwiększa interleukina 8 (IL-8), która pobudza wydzielanie tego białka w astrocytarnych kulturach tkankowych [7].

Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego jest historycznie drugą odkrytą neurotrofiną syntetyzowaną w neuronach czuciowych [8]. Podobnie jak NGF, działa na stożki wzrostu neurytów w zwojach współczulnych jako chemoatraktant. Wraz z substancjami o działaniu przeciwnym (chemorepellentami) warunkuje prawidłową innerwację miejsc docelowych [6]. Zależne od BDNF są m.in. włókna wstępujące mechanoreceptorów, komórki zwojowe siatkówki i neurony hipokampa. Działanie tego czynnika w dużej mierze zależne jest od dostępności innych neurotrofin, m.in. NT-3, która, podobnie jak BDNF, wykazuje silne działanie neurogeneracyjne. Obydwa białka uczestniczą w prawidłowej synaptogenezie pomiędzy motoneuronami i włóknami dośrodkowymi Ia w obrębie rdzenia kręgowego [9]. Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego i NT-3 wzmagają także obrót serotoniny i wpływają na funkcje neuronów serotonergicznym ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dodatkowo zwiększają poziom noradrenaliny w tkankach. Uważa się, że BDNF może pełnić funkcję neuromodulatora przekazywania synaptycznego. Wraz z NT-3 oddziałuje na neurony glutaminergiczne i GABA-ergiczne. W obecności NT-4 BDNF wpływa natomiast na komórki ziarniste mózdzku i neurony dopaminergiczne śródmózgowia. Zależne od tych czynników są również neurony zwoju przedsionkowego, podczas gdy komórki zwoju spiralnego wymagają dostępności NT-3 [10]. Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego odgrywa ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu hipokampa i kory nowej. Indukcja drgawek w obrębie rejonu hipokampa, stymulacja wzrokowa oraz wysiłek fizyczny silnie aktywują ekspresję tego czynnika [11]. Stężenie BDNF mierzone w hipokampie – strukturze mózgu odpowiedzialnej za pamięć – zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu wykonywanych ćwiczeń fizycznych. Obniżenie poziomu neurotrofiny poprzez narażenie na stres, stany depresyjne czy u osób starszych prowadzi natomiast do pogorszenia zdolności zapamiętywania wyznaczonych zadań. Stwierdzono ponadto, że BDNF wykazuje działanie troficzne wobec komórek zwojowych siatkówki oraz wpływa na tworzenie przez nie dendrytów i aksonów [12].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2153069>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2153069>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)