

Patologie – Cíle léčby

Prof. James Vickers

Ano, probrali jsme patologii a změny mozku, které charakterizují řadu neurodegenerativních onemocnění, která vedou k demenci. Myslím, že teď bychom se mohli chvíli věnovat cílům léčby neboli terapeutickým cílům ve vztahu se současným stavem poznání a porozumění těmto onemocněním. Víím, že je snaha o vyléčení z demence. Problém je ten, že když máš onemocnění, které způsobí demenci, všechny ty nakumulované proteiny v buňkách, zdegenerované buňky, zaniklé neurony a jejich synapse, tak to už se asi těžko dá zvrátit, že?

Prof. Anna King

Ano. Ve chvíli, kdy máme diagnostikovánu demenci, tak došlo již k významnému poškození mozku. Není moc pravděpodobné, že by se ty napáchané škody daly nějak napravit.

Prof. James Vickers

Aspoň v něčem jsme trochu pokročili, a o tom si ještě v kurzu povíme. Již existují léky, které jsou určeny pro zvládání některých příznaků demence, ale musí se dbát velké opatrnosti, protože o těch onemocněních teprve postupně získáváme poznatky.

Prof. Anna King

Máš pravdu. Ono je velmi důležité mít co možná nejpřesnější diagnózu, protože některé léky mají zcela jiné účinky u různých typů demence. Například některé z antipsychotik mají u nemoci s Lewyho tělísky nepříznivé účinky. Takže pro zvládání jednotlivých příznaků potřebujeme znát diagnózu.

Prof. James Vickers

Pak aplikujeme v co nejlepší míře léky, které máme k dispozici, a snažíme se nepodávat léky, u nichž to není žádoucí. Začínáme rozumět i fázím těchto onemocnění, především Alzheimerovy choroby. O ní víme, že se v mozku začne projevovat roky či desetiletí před tím, než se její důsledky naplno ukážou a příznaky se otevřeně projeví. Proto se nyní hodně cílí na takzvanou modifikaci onemocnění. Pokud pochopíme mechanismus nemoci, pak do něj snad budeme schopni zasáhnout. O Alzheimerově chorobě vždy říkám, že je na ní dobré to, že je to choroba. Není to nevyhnutelný důsledek stárnutí. Jsou u ní přítomné patologické změny. Takže podobně jako u rakoviny nebo onemocnění srdce bychom jednou měli být schopni modifikovat čili pozměnit postup choroby.

Prof. Anna King

Ano. Proto se tomu věnuje tolik výzkumných studií. Chtějí zjistit, k jakým změnám dochází v raných stádiích, tj. předtím, než je stanovena diagnóza demence, takže se budeme moci snažit modifikovat chorobu dříve, než napáchá škody.

Prof. James Vickers

Ano. Předtím než začnou degenerovat a zanikat nervové buňky a jejich spoje.

Prof. Anna King

Hledají se tedy známky nemoci na zobrazeních mozku (*pozn.překl.: např. CT, MR*), biomarkery v krvi a mozkomíšním moku. To jsou všechno moc důležité směry výzkumu, které jsou opravdu potřeba.

Prof. James Vickers

A pak je tu další směr, kterým se zabýváme i zde ve Wickingově centru, a to ochrana nervových buněk, neuroprotektce. U Alzheimerovy choroby, jak stárneme, dělají se nám v mozku plaky. Snad by bylo nějak možné zabránit buňkám utvářet klubka, a ochránit je nějak jinak, takže by se pak dokázaly těmto procesům ubránit nebo je oddálit tak, že zemřeme na něco jiného dříve, než nás dostihne demence.

Prof. Anna King

Ano. To jsou asi dva přístupy, jak o tom lze přemýšlet. Můžeme se snažit odstranit nebo zabránit patologii anebo můžeme chránit nervové buňky před patologiemi vznikajícími v našem mozku.

Cíle léčby

- Vyléčit ✘
- Zvládnání příznaků ✓
- Modifikace onemocnění ✓
- Ochrana nervových buněk ✓

Prof. James Vickers

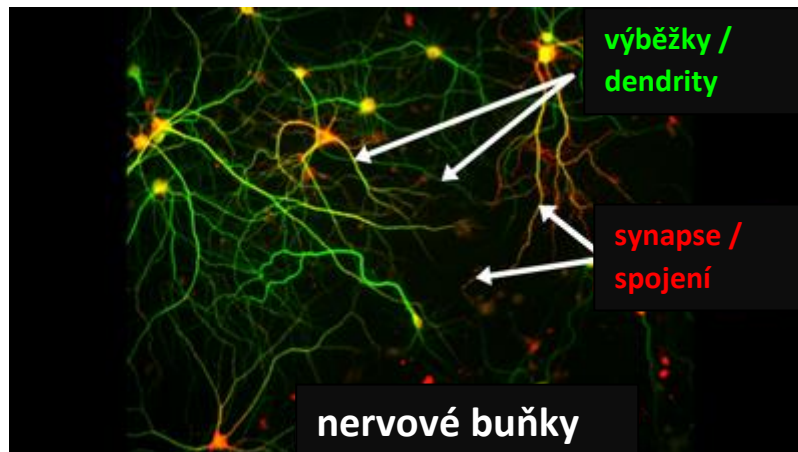
Dvě oblasti výzkumu ve Wickingově centru se týkají příčin demence. Snažíme se pochopit procesy onemocnění a zasáhnout do těchto procesů a pak je tu téma prevence. Používáme různé přístupy. Jedním z nich je laboratorní vývoj modelů, na kterých můžeme zkoumat nové

intervence. Ty patříš mezi stěžejní osoby v Centru pro vývoj modelů, kde se pěstují kultury nervových buněk. Chtěla bys nám o tom něco říct?

Prof. Anna King

Ráda. Tady máme obrázek nervových buněk rostoucích v kultuře. Můžeme je použít na testování různých patologických podmínek, kvůli kterým nervové buňky degenerují. Můžeme mnohem snadněji přidat látky, kvůli kterým nervové buňky degenerují, než kdybychom použili celý organismus. Další výhodou použití buněčných kultur je, že si můžeme prohlížet jednotlivé buňky a pozorovat, co se děje v celé buňce, celý proces. Tyto buňky jsou neurony mozkové kůry, a když je poprvé dáme do misky, jsou to jen malé oblé buňky, ale pak jim rychle narostou tyto výběžky, o kterých víme, že u neuronů jsou.

Tady v misce jsou tyto dendrity a také jsou tam axony. Ty teď nevidíme, protože ty jsme neobarvili, když jsme si chtěli buňky prohlédnout. Zelená ukazuje dendrity a tady ta červená označuje synapse, část spojení mezi nervovými buňkami. část mozku zodpovědná mj. za tvorbu nových vzpomínek

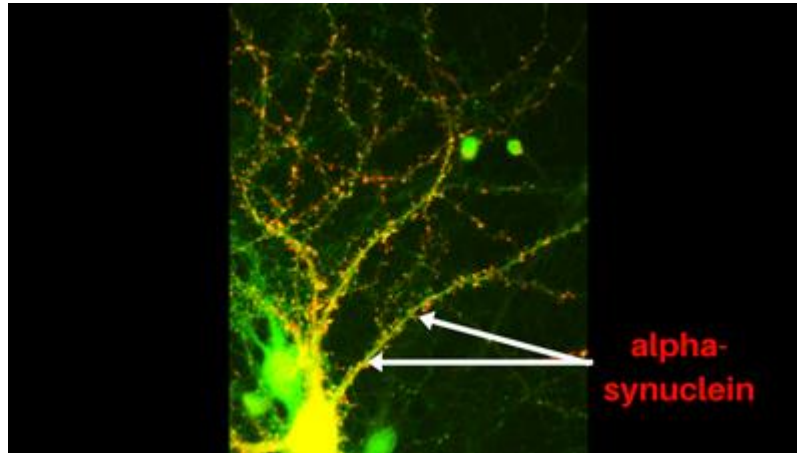


Prof. James Vickers

A pak můžeš testovat své nápady týkající se patologických procesů nebo testovat nová léčiva, která by mohla zasáhnout do těch patologických procesů. Řekla bys nám něco víc o dalším obrázku?

Prof. Anna King

Tento obrázek ukazuje jeden z proteinů, o kterých jsme mluvili v souvislosti s patologií neurodegenerativních onemocnění. Červenou máme obarven protein alfa-synuklein, který je součástí Lewyho tělísek, které vidíme u nemoci s Lewyho tělísky a u Parkinsonovy nemoci. Vidíme, že alfa-synuklein je normálně přítomen tady v těch hrbolcích na dendritech, tedy na synapsích, v bodech spojení buněk. U této nervové buňky je můžeme vidět, takže teď můžeme něco přidat, abychom napodobili podmínky onemocnění a uvidíme, jestli změní místo výskytu nebo synapse těch nervových buněk.



Prof. James Vickers

To může být důležité u nemoci s Lewyho tělisky i u Parkinsonovy nemoci. Proto nám poznatky o jedné chorobě mohou pomoci s náhledem i na další.

Prof. Anna King

Zatím toho nevíme tolik o proteinech, které jsou spojeny s těmito onemocněními. O některých, jako třeba o tau, toho víme více, ale o jiných moc ne. Neznáme přesně jejich normální funkci, což je velmi důležité, protože pokud o ni v rámci onemocnění přijdou, můžeme se snažit ji nějak nahradit.

Prof. James Vickers

Většina současných studií využívá nervových buněk od myší a potkanů, ale umíme využít i nervové buňky od živých lidí. Umíme vytvořit neuronální kultury od lidí, kteří chodí po ulici.

Prof. Anna King

Přesně tak. Můžeme použít kousíček kůže, kterou umíme změnit v kmenovou buňku, tedy de-diferenciovat ji v kmenovou buňku, pak můžeme přidat řadu faktorů, které ji dokážou změnit v neuron nebo jakýkoliv jiný typ buňky, kterou chceme zkoumat. To je velmi mocný nástroj, protože nám to umožní vypěstovat neurony lidí za jejich života, prozkoumat jejich genetiku a porovnat to i s tím, co o nich víme jako jsou jejich kognitivní (poznávací) funkce nebo jak se u nich rozvíjí určité onemocnění.

Prof. James Vickers

Například si vezměme někoho, kdo je nositelem genetické mutace související s frontotemporální demencí (způsobené degenerací čelního nebo spánkového laloku mozkové kůry). Teoreticky bychom se mohli podívat na jeho neurony v misce, dokud žije, a otestovat na nich léky a podobně.

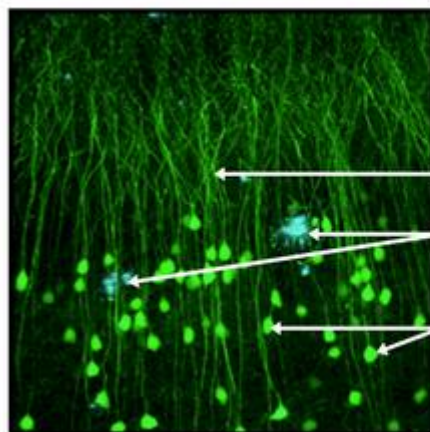
Prof. Anna King

Naprosto. Víme, že mezi nervovými buňkami myši, potkanů a lidí jsou rozdíly, takže je velmi důležité, aby se tento výzkum posunul k lidským buňkám. Tak abychom věděli, co se děje v nich.

Prof. James Vickers

Jeden z dalších směrů výzkumu, kterým se zabýváme u nás i jinde ve světě, jsou geneticky modifikované zvířecí modely, obzvláště myši. Toto je příklad myši, která je nositelem dvou sad genetické modifikace. Jedna z nich nese gen pro fluoreskující protein, v tomto případě zeleně. Takže všechny buňky odebrané z hipokampů (část mozku zodpovědná mj. za tvorbu nových vzpomínek) této geneticky modifikované myši obsahují tento světélkující protein, takže když ho nasvítíme světlem o určité vlnové délce, spatříme zřetelně buňku i její výběžky.

Pokud tuto myš zkřížíme s jiným myším modelem, který obsahuje lidské geny pro prekurzor proteinu amyloidu, což je ten, o kterém víme, že je zmutován u některým forem familiární (s rodinným výskytem) Alzheimerovy choroby, a také další gen související s touto familiární formou Alzheimerovy choroby, gene pro presenilin-1, pak postupem času, jak myš stárne, tak za šest, devět měsíců v mozku myši uvidíme plaky. Na obrázku jsou světle modré. Můžeme se tedy podívat, jak jsou nervové buňky ovlivněny plaky beta-amyloidu. Toto nelze dělat s lidskou mozkovou tkání.



výběžky neuronů (axony)

plaky beta-amyloidu

neurony

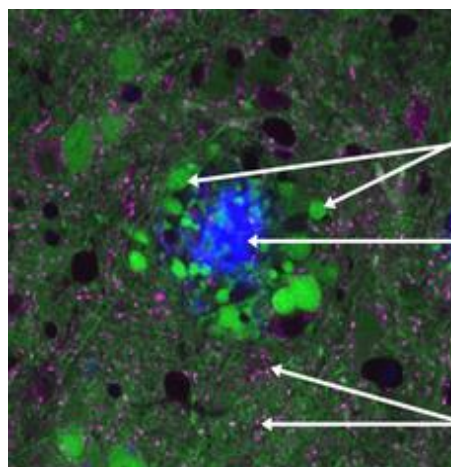
Důvod, proč musíme pro tyto účely myši geneticky modifikovat, je ten, že u myši se normálně Alzheimerova choroba nevyskytuje.

Prof. James Vickers

Pouze u lidí se vyskytují všechny druhy patologie, pod kterými si představujeme Alzheimerovu chorobu. Některé další živočišné druhy mají také amyloidní plaky, ale nevyvinou celé spektrum patologických změn. Takže máš pravdu, zvířata musíme geneticky modifikovat. Jak vidíš na tomto obrázku, tyto malé plaky beta-amyloidu skutečně poškozují nervové buňky. Tyto zelené chuchvalce, které se objevují kolem tohoto plaku, jsou reakcí na plak. Vidíte, že ani ty neurony v okolí plaku nevypadají úplně normálně oproti těm, co jsou od plaku dále. V našem výzkumu se můžeme podívat až na úroveň dějů kolem plaku, jak plaky poškozují neurony.

To je obrázek o vysokém zvětšení. Ukazuje něco podobného jako ten předchozí, také je od myši s genem pro fluorescenční protein, který vidíme zelený, a jde o křížence s myši s genetickými mutacemi pro lidskou Alzheimerovu chorobu, která spustí tvorbu amyloidních plaků. Můžeme si zblízka prohlédnout amyloidní plak. Uvidíme, jak způsobí změny nervové buňky. V tomto případě vidíme všechny ty oteklé axony, výběžky nervových buněk. Domníváme se, že to je velmi důležité v patologickém procesu, který postupně vede k výskytu klubek.

Nejdříve se v mozku začnou objevovat plaky. Časem naruší axony, což po nějaké době vede ke změnám v tau, a nakonec k neuronální degeneraci.



vyšší zvětšení

abnormální výběžky neuronů (axony)

plaky beta-amyloidu

synapse

Ano. Je to docela zajímavé, protože to skoro vypadá jako by plaky škrtily axony a fyzicky je omezovaly.

Prof. James Vickers

Ano, a to je přesně naše hypotéza o Alzheimerově chorobě. Jak se v mozku hromadí plaky, způsobují fyzické škody na axonech, na což axony reagují tak, že to nakonec vede k degeneraci.

Další zajímavou věcí na tom obrázku jsou ty malinké růžové tečky. Přidali jsme další značku – v tomto případě pro synapse, tedy spoje mezi nervovými buňkami – a vidíme, že v místě plaku zůstává jen velmi málo synapsí a pár jich je poblíž. Hodně úsilí ve výzkumu věnujeme otázce, proč jsou některé nervové buňky náchylnější na poškození a proč jsou určité typy synapsí více náchylně degeneraci než jiné typy synapsí.

Prof. Anna King

Je to právě úbytek synapsí, který nejpříměji souvisí s kognitivními příznaky (s poruchami poznávacích funkcí), které pak u onemocnění pozorujeme.

Prof. James Vickers

To je pravda. Když se vrátíme na začátek, progresivní a degenerativní povaha všech nejčastějších příčin demence – nemoci s Lewyho tělísky, frontotemporální degenerace a Alzheimerovy choroby – vychází z této postupné degenerace, ztráty spojů mezi nervovými buňkami. To způsobí rozvoj klinických příznaků, které se postupně začnou u těchto onemocnění objevovat.

Shrnutí

- Současné cíle léčby (terapeutické cíle) míří na léčení, zvládnutí příznaků, modifikaci onemocnění a ochranu neuronů (neuroprotektci).
- Vyléčit již stanovenou demenci může být velmi obtížné, protože k diagnóze demence se přistupuje v době pokročilých příznaků, a to je doba, ve které již zdegenerovaly nervové buňky a synapse zanikly.
- Zvládnutí příznaků může záviset na správně stanovené diagnóze.
- Mnoho výzkumu a vývoje léků se soustřeďuje na modifikaci procesů onemocnění, a to obzvláště v nejranějších fázích.
- Další strategií může být vývoj nových postupů k ochraně neuronů před procesy onemocnění.
- Pro vývoj nových intervencí, které mají za cíl zabránit, redukovat nebo odstranit patologické změny u demence, nebo chránit nervové buňky před poškozením se používají experimentální modely jako jsou kultury neuronů a geneticky modifikované myši.