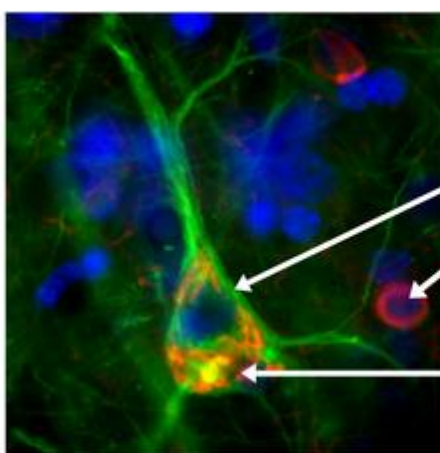


Alzheimerova choroba – Tau, klubka a geny

Prof. James Vickers

Druhou patologickou strukturou známou u Alzheimerovy choroby jsou neurofibrilární klubka. Amyloidní plaky se vyskytují mimo samotné nervové buňky, jsou mezi nimi a rostou. V mozku můžeš mít tisíce či miliony těchto plaků. Zatímco neurofibrilární klubka jsou uvnitř nervových buněk. Tady mám opět příklad z práce u nás ve Wickingově centru. Na obrázku je nervová buňka ve velkém zvětšení. Vidíme tělo buňky a její zeleně obarvené výběžky. Neurofibrilární klubka, jak už jejich název napovídá, vypadají jako kuličky vaty uvnitř neuronů. Na obrázku jsou červeně.



nervová buňka (neuron)

„náhrobní“ klubko (tombstone)

neurofibrilární klubko

Prof. Anna King

A tady, Jamesi, tady je jedno, které není uvnitř buňky.

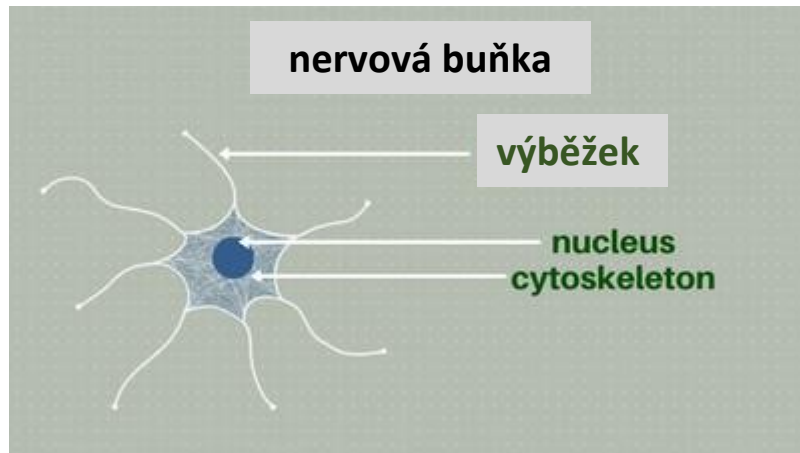
Prof. James Vickers

To máš pravdu. Zajímavé je, že jako u amyloidních plaků, jsou tato klubka ve skutečnosti složena z proteinu, který normálně najdeš v buňkách. Říkáme mu tau protein. A také prochází abnormální transformací, při které tvoří klubka, která jsou vysoce nerozpustná, což znamená, že se nedají snadno rozpustit ani v kyselých ani zásaditých sloučeninách. Takže když umře buňka, která v sobě měla klubko, poté co pomalu chřadla, tak tam zůstane sedět to klubko jako její pozůstatek. Říká se mu někdy „náhrobní“ klubko, protože označuje místo degenerace – zániku nervové buňky.

Opět je zajímavé to, že se jedná o běžně se v neuronech vyskytující normální protein, který projde nějakou změnou, která způsobí vytvoření klubka.

V dalším filmu máme obrázek toho, co se stane s neurony, když se v nich tvoří neurofibrilární klubka. Tady máme obrázek nervové buňky. A její výběžky. Uprostřed je jádro (*nucleus*),

které obsahuje genetickou informaci a uvnitř neuronu je jemné předitivo, „krajkoví“ různých proteinů které tvoří vláknitý skelet či „kostru“ neuronu, kterému říkáme...



Prof. Anna King

Cytoskelet.

Prof. James Vickers

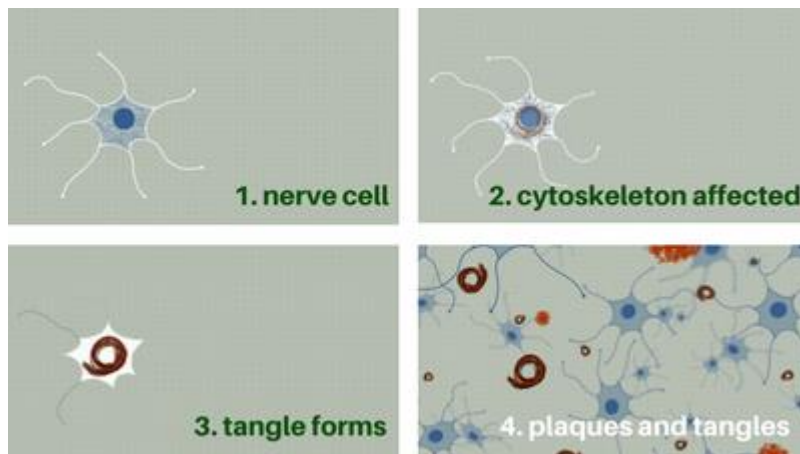
Děkuji, Anno.

Prof. Anna King

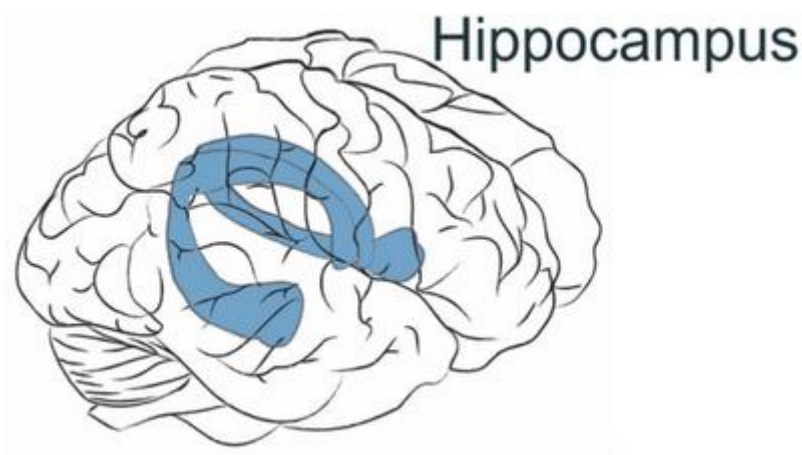
A to je něco, o co ty se, Jamesi, hodně zajímáš.

Prof. James Vickers

Studujeme cytoskelet neuronů po mnoho let, možná desetiletí. Je to struktura, která se u Alzheimerovy choroby mění, takže dojde k jejímu narušení a nahrazení neurofibrilárním klubkem. V další části filmu je právě cytoskelet. Je zasažen degenerativním procesem Alzheimerovy choroby. Klubko se utvoří a neuron postupně chřadne až nakonec člověku s Alzheimerovou chorobou zůstanou v mozku spousty plaků a těchto klubek. Některé z nich budou ještě uvnitř buněk, a některé z nich budou mimo buňky jako jejich duch či stín neboli „náhrobní“ klubka (v angl. tombstone).



Jedna ze struktur, která bývá zasažena v počátcích onemocnění, a která je v centru zájmu výzkumu Alzheimerovy choroby je struktura známá pod názvem hipokampus. Hipokampus, jak vidíme na tomto obrázku, je velmi hluboko ve spánkových lalocích mozku. Takže máme dva hipokampy uvnitř mozku. Víme, že u Alzheimerovy choroby jsou velmi časně zasaženy buňky hipokampů a jsou poškozeny spoje mezi hipokampy a zbytkem mozku.



Prof. Anna King

Hipokampus má velice speciální funkci, která souvisí s příznaky typickými pro Alzheimerovu chorobu.

Prof. James Vickers

Ano. Hipokampus hraje roli v utváření nových vzpomínek. Není to sídlo paměti. Ale když sensorické informace přicházejí ze smyslových orgánů do mozku, jsou posléze směřovány do hipokampu, kde jsou zpracovány a pak je ta informace odeslána zpět do mozkové kůry, kde se zakóduje jako vzpomínka v dlouhodobé paměti. Pokud máte poškozený hipokampus, tak se tím naruší schopnost utvářet nové vzpomínky. Klubka, o kterých jsme hovořili, se v raných stádiích začínají nejprve tvořit právě v hipokampech.

A jak onemocnění postupuje, a ono bude postupovat, tak se ta klubka začnou tvořit i ve spánkových lalocích, pak v temenních a čelních, a pak už lze pozorovat různé klinické příznaky.

Pokud se dostane jedinec až do konečného stádia Alzheimerovy choroby, tak v tomto stádiu už člověk moc nereaguje, není úplně při vědomí, nevnímá, co se děje kolem. Velmi těžko se s ním komunikuje, často jen celý den sedí v křesle nebo leží na lůžku. My víme, že se choroba postupně šíří mozkiem, až zasahuje i části jako je mozkový kmen, který řídí základní životní funkce jako rytmus dýchání, srdeční akci, polykání, a tak dále. A ve stádiu pokročilé demence až v terminálním stádiu jsme pak svědky tělesných obtíží v těchto oblastech.

Prof. Anna King

Na samotném konci tohoto onemocnění.

Prof. James Vickers

Ano. Předmětem bádání jsou genetická rizika pro Alzheimerovu chorobu či jiné příčiny demence. U Alzheimerovy choroby známe několik genetických mutací, které skutečně přímo vedou k této chorobě, ne nezbytně v mladém věku, ale někdy kolem padesáti, šedesáti let. Pokud jste nositelem jedné z těchto mutací, jste ve vysokém riziku, že se u vás rozvine demence.

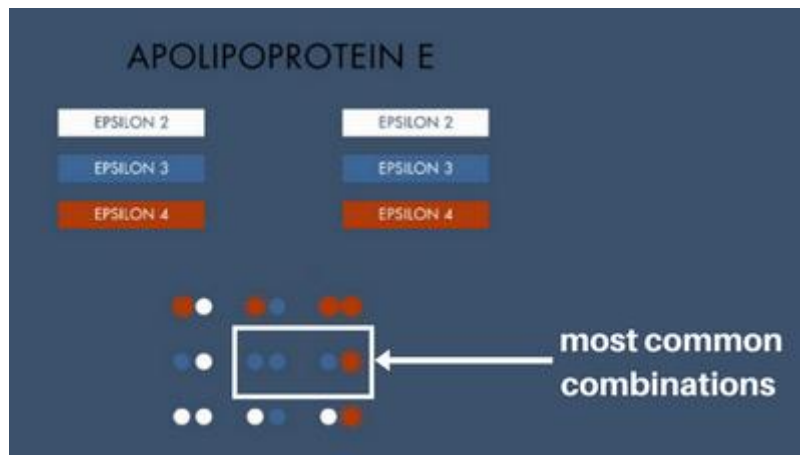
Prof. Anna King

Je to skutečně tak. Pokud máte jednu z těchto mutací, je pravděpodobnější, že se u vás projeví demence před samotným stářím, než kdybyste ji neměli.

Prof. James Vickers

Je to tak. Demence s časným nástupem má velmi silnou genetickou složku. Ne u všech případů, ale u mnoha můžeš zdroj vystopovat až k těmto mutacím.

A pak i u zbytku populace existují genetické rizikové faktory. To již nejsou mutace. Jsou to varianty normálních lidských genů, které mohou ovlivnit naše individuální riziko. Jedním z nejznámějších rizikových faktorů je gen pro apolipoprotein E, který existuje ve třech běžných variacích – Epsilon 2, Epsilon 3 a Epsilon 4. Jednu zdědíš po matce a druhou po otci. Opakuji, že nejde o mutace. Jen reprezentují drobné variace v genetické struktuře. Většina populace má variantu Epsilon 3. Velmi malá část populace vlastní Epsilon 2, opravdu hodně malá. A po Epsilon 3 je nejčastější variantou Epsilon 4.



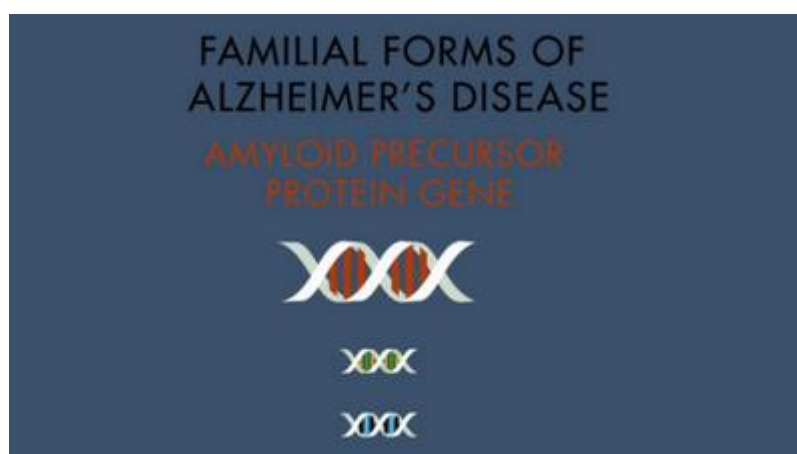
Prof. Anna King

Toto jsou různé kombinace genů, které mohou lidé mít.

Prof. James Vickers

Přesně tak. Toto je pravděpodobně nejběžnější soubor genů, které lidé mají – vždy jeden od matky, druhý od otce – které se vztahují k Epsilon 3 variantě genu. Víme, že čím více verze genu Epsilon 4 někdy označované jako E4, tím vyšší riziko rozvoje demence. Obzvláště v 70 nebo 80 letech věku. Mluvíme o tom jako o efektu genetické dávky. Dejme tomu, že jsi nositelem Epsilon 3 a Epsilon 4, riziko, že vyvineš demenci je vyšší, než kdybys měl Epsilon 3 a Epsilon 3. O mnoho vyšší riziko máš, pokud jsi nositelem Epsilon 4 a Epsilon 4. Další zajímavostí je, že Epsilon 2 může být protektivní, takže čím více máš této verze genu, tím menší šanci, že budeš mít demenci.

Pak existují familiální formy Alzheimerovy choroby. U nich známe tři určité geny, které mutují. Nejde o jednu mutaci na každém z těchto genů, většinou jich je více, které gen zasáhnou. Zajímavé je, že jeden z těchto genů kóduje proteinový prekurzor amyloidu, což je výchozí bílkovina pro tvorbu amyloidního proteinu, který nacházíme v placích. Pokud máte tuto genetickou mutaci, je vaše riziko rozvoje demence v padesáti šedesáti letech věku docela vysoké. Zdá se totiž, že spouští tvorbu abnormálního amyloidu, který pak tvoří plaky.



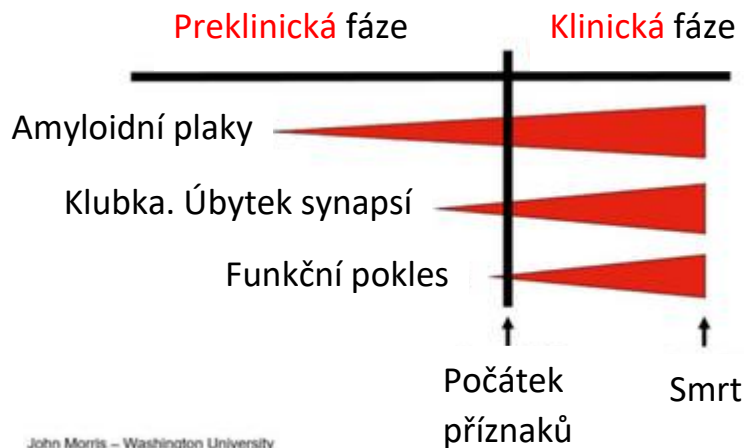
Tento prekurzorový protein je dlouhá bílkovina, která je rozkouskovaná do malých částecek, a jedna z těch částecek je amyloid, který se vytváří v mozku a shromažďuje se v placích.

Prof. James Vickers

Ano. Proto si myslíme, že je amyloid tak důležitý u Alzheimerovy choroby. Protože pokud máš tuto mutaci, pak se je vysoká pravděpodobnost, že se u tebe rozvine Alzheimerova demence v poměrně brzkém věku.

Anno, tady na tom snímku, jehož autorem je John Morris z Washingtonské univerzity, vidíme současný stav našeho pochopení toho, kdy se začnou objevovat patologické změny v mozku a kdy jejich různé klinické příznaky. Víme, že je dlouhá preklinická fáze (*pozn.překl.: období, po které jsou již patologické známky onemocnění v těle, ale nejsou přítomny pozorovatelné projevy; člověk je „asymptomatický“*), po kterou narůstá množství amyloidních plaků v mozku. Lidi by se mohli začít strachovat, ale ve skutečnosti mnoho lidí zemře v tomto stádiu, tedy dříve, než dojde do fáze demence. Před námi je ještě hodně výzkumu, abychom zjistili, zda nejsou patrné už v preklinické fázi nějaké drobné změny v psychice, které jsou spojeny s těmi změnami v mozku.

Důležité je, že se v mozku začínají vytvářet klubka, a začne docházet k ztrátě spojení mezi nervovými buňkami.



Úbytku synapsí?

Prof. James Vickers

Ano. Synaptické spoje mezi nervovými buňkami začnou degenerovat, a jak se degenerace šíří mozem a efekt těch škod se hromadí, v jednu chvíli to překročí práh, po němž se začnou

ukazovat i klinické příznaky. To se během času bude stále zhoršovat, jak se patologie bude šířit do dalších částí mozku, až nakonec dosáhne Alzheimerova demence terminálního stavu, kdy choroba zasáhne část mozku, která řídí např. polykání a jiné instinktivní chování, a tím tě ohrozí na životě.

Prof. Anna King

Je tedy důležité snažit se zjistit, zda se nám začínají tvořit amyloidní plaky v mozku v raných stádiích, dříve, než se u nás projeví příznaky demence?

Prof. James Vickers

Ano, jsou nové zobrazovací techniky, které se dají použít i živého člověka k vizualizaci amyloidních plaků. A dokonce ještě novější přístupy, které se snaží o vizualizaci tau změn a klubek v mozku. Záhadou ovšem zůstává, že i když je ti sedmdesát a máš v mozku nějaké ty amyloidní plaky, tak preklinická fáze může trvat dalších pět, deset nebo dvacet let. Takže když má někdo v mozku plaky, nemusí to nutně znamenat, že se u něj rozvine demence.

Prof. Anna King

A my dosud nemáme nic, čím bychom ty plaky odstranili.

Prof. James Vickers

Nemáme. To je druhá strana mince. A pak lidé chtějí znát biomarkery, tedy něco, co můžeme změřit ve vzorku třeba mozkomíšního moku nebo krve, co by nám přesněji řeklo o neurodegenerativních změnách probíhajících v mozku. Například, zda se tam tvoří klubka nebo dochází ke ztrátě synapsí.

Shrnutí

- Neurofibrilární klubka jsou dalším klíčovým znakem Alzheimerovy choroby. Vyskytují se uvnitř nervových buněk a jsou složeny z pozměněné formy proteinu tau.
- Hipokampus je jedna z mozkových struktur, která je zasažena v raných stádiích Alzheimerovy choroby. Proto bývá již od počátku narušena schopnost utvářet nové vzpomínky.
- Méně než 5 % případů Alzheimerovy choroby má spojitost s mutací konkrétního genu.
- Existují různé variace genů, které jsou spojeny s relativním rizikem demence.
- Gen pro apolipoprotein E existuje ve třech variantách. Od každého z rodičů zdědíš jednu. Varianta „Epsilon 4“ tohoto genu je spojena s větším rizikem Alzheimerovy choroby. Kopie tohoto genu ale automaticky neznamená, že během stárnutí se u tebe vyvine demence.

- Alzheimerova choroba se začíná v mozku projevovat dlouhé roky předtím, než dojde k propuknutí příznaků. Toto období se nazývá „preklinickou fází“.