

Michał Walski^{1, 2}, Małgorzata Frontczak-Baniewicz¹

¹Zakład Ultrastruktury Komórki, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk im. M. Mossakowskiego w Warszawie

²Centrum Biostruktury Akademii Medycznej w Warszawie

Neurodegeneracja w chorobie Alzheimera: postępujące starzenie organizmu czy zmiany na poziomie kodu genetycznego?

Neurodegeneration in Alzheimer's disease: human aging or genomic alterations?

Abstract

Background. Alzheimer's disease is a term used to describe dementing disorders marked by certain brain changes. Three types of neurodegenerative lesions characterize brain parenchyma in these disorders: neurofibrillary tangles, senile plaques consisting of β -amyloid protein deposits, and a deposition of amyloid fibrils in blood vessel walls. Biochemical studies have advanced that the collagen XVIII is associated with vascular amyloid and senile plaques and participates in the formation of helical filaments.

Material and methods. We examined by electron microscope cortical brain tissue from patient with clinically diagnosed and neuropathologically confirmed Alzheimer's disease (AD).

Results. Our ultrastructural studies on specimens from an Alzheimer's disease patient showed that microglial cells and endothelial vascular wall produce amyloid protein fibrils.

Conclusions. Recent findings have highlighted the similarities between neurogenesis during development and neurodegeneration during Alzheimer's disease. Neuronal cells that are subject to degeneration exhibit phenotypic changes characteristic of a cell reentering the cell division cycle. The cell cycle may undergo pathological changes such as those known for the carcinogenic processes that cause uncontrolled cell proliferation. Such findings have led to a suggestion that Alzheimer's disease is an oncogenic process.

key words: Amyloid, Alzheimer's disease, cell cycle, neurodegeneration, ultrastructure

Wstęp

Mózgową angiopatię amyloidową opisuje się jako proces patologiczny, podczas którego białko amyloidowe odkłada się w ścianie naczyń krwionośnych, co w konsekwencji prowadzi do degeneracyjnych zmian ściany naczyń i otaczającej parenchymy mózgowej [1]. Dotych-

czas włókienka amyloidu znajdowano w błonach podstawnych kapilar, w mięśniówce naczyń prekapilarnych oraz w warstwie między śródbłonkiem a blaszką sprężystą dużych naczyń krwionośnych [2]. Uważa się, że komórki mięśniówki gładkiej, pericyty oraz śródbłonek uczestniczą w produkcji białka prekursorowego β -amyloidu, ale jego nadprodukcja (zwiększona ilość) powoduje degenerację tych komórek, a w konsekwencji przerwanie ciągłości ściany naczyń i krwawienie wewnętrzne mózgowe [3]. Badania histopatologiczne na poziomie rozdzielczości mikroskopu elektronowego pozwalają rozpoznać charakterystyczne zmiany w obrębie parenchymy mózgowej dla tej jednostki chorobowej — są to:

Praca finansowana ze środków statutowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

Adres do korespondencji: dr hab. Michał Walski
Zakład Ultrastruktury Komórki
Instytut Medycyny Klinicznej i Doświadczalnej PAN
ul. Pawińskiego 5, 02–106 Warszawa
tel.: (022) 608 64 19
e-mail: walski@cmdik.pan.pl

- nieprawidłowe skręcenie neurofibril;
- płytki starcze zawierające zewnątrzkomórkowe depozyty białka β -amyloidu;
- depozyty β -amyloidu w komórkach mikroglejowych i śródbłonkowych [4].

Materiał i metody

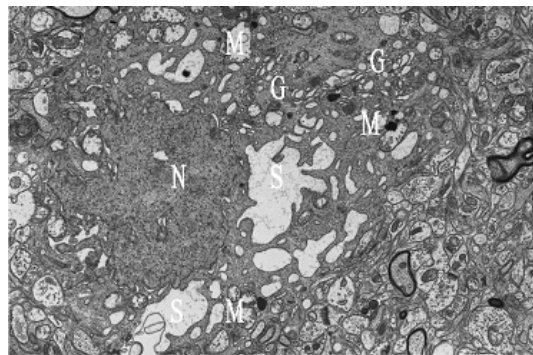
Materiał do badań mikroskopowo-elektronowych autorzy pobrali z okolicy czołowo-skroniowej mózgu pacjentki z rozpoznaną wcześniej chorobą Alzheimer. Należy zaznaczyć, iż wskazaniem do zabiegu operacyjnego było krwawienie wewnątrzczaszkowe, co umożliwiło uzyskanie materiału do przeprowadzenia rozważań ultrastrukturalnych składowych parenchymy mózgowej w tej jednostce chorobowej. Materiał pobrano i badania przeprowadzono za zgodą lokalnej Komisji Etycznej. W niniejszym opracowaniu autorzy zwracają uwagę na wybrane fragmenty parenchymy mózgowej, w których widoczne są charakterystyczne zmiany ultrastrukturalne w tej jednostce chorobowej.

Obraz ultrastrukturalny

Neurony miały wykładniki morfologiczne neurodegeneracji. Chromatyna w jądrach była nieregularnie rozłożona i tworzyła liczne podbłonowe agregaty. W części przyjądrowej stwierdzono obecność obrzmiałych mitochondriów oraz licznych fagolizosomów (ryc. 1). Mikrotubule we włóknach nerwowych obserwowane na przekrojach podłużnych i poprzecznych miały zmieniony kształt, charakterystyczny dla włókienek „helikalnych” (ryc. 2). Obserwowano liczne komórki mikroglejowe, w których wewnątrz oprócz rozbudowanych fagolizosomów autorzy zlokalizowali włókienka o grubości 7–10 nm. Włókienka te mają wygląd charakterystyczny dla fibrylarnej formy amyloidu. W poszerzonych przestrzeniach międzykomórkowych oraz w okolicach okołonaczyniowych autorzy zlokalizowali złogi włókienek amyloidu (ryc. 3), jak również włókienka kolagenowe o zróżnicowanej średnicy na przekrojach poprzecznych (ryc. 4). Zwraca uwagę proliferacja błon podstawnych, a także ich rozwarstwienie i znaczne uszkodzenie (ryc. 5). Inną istotną obserwacją było powstawanie wielu nowych naczyń krwionośnych, które tworzyły strukturę pętli naczyniowych.

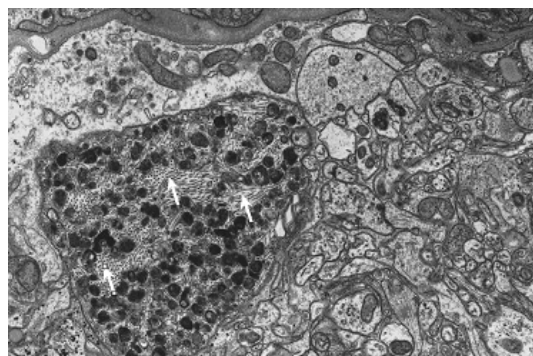
Wyniki i omówienie

Neurodegeneracyjne choroby ośrodkowego układu nerwowego, do których należy choroba Alzheimer, charakteryzują się śmiercią neuronów, gromadzeniem się materiału białkowego wewnątrzkomórkowo i w przestrzeni międzyneuronalnej. W patogenezie zmian neurodegeneracyjnych należy się dopatrywać czynników zarówno na poziomie genomu komórkowego, jak



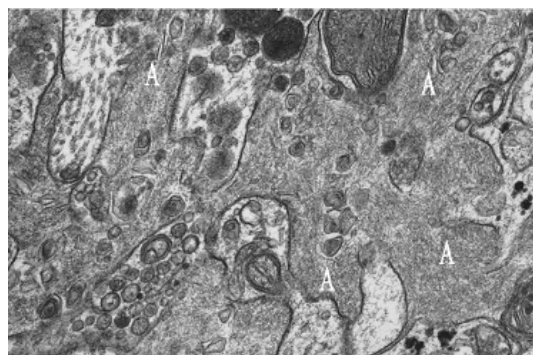
Rycina 1. Komórka nerwowa z cechami neurodegeneracji. Jądro komórkowe (N) obkurczone z rozwarstwioną otoczką. Silnie obrzmiałe organella komórkowe — siateczka śródplazmatyczna (S), aparat Golgiego (G), mitochondria (M). Powiększenie 10 000

Figure 1. Neurodegeneration features of neuron. Shrunken nucleus (N) with separated surface. Significantly swollen cell organelles — the endoplasmic reticulum (S), the Golgi apparatus (G), the mitochondria (M). Magnification 10 000 ×



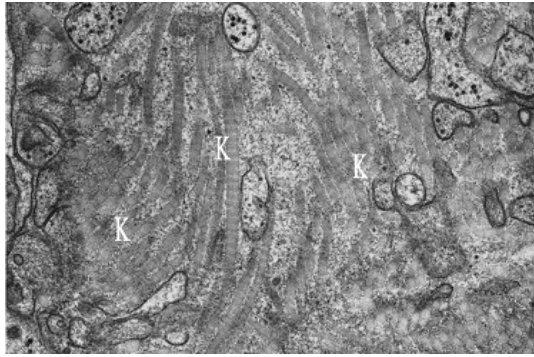
Rycina 2. We włóknie nerwowym widoczne poskręcane neurofilamenty (strzałki) i zdegenerowane ciemne mitochondria. Powiększenie 15 000

Figure 2. Neurofibrillary tangle (arrows) and degenerated dark mitochondrias in the neurite. Magnification 15 000 ×

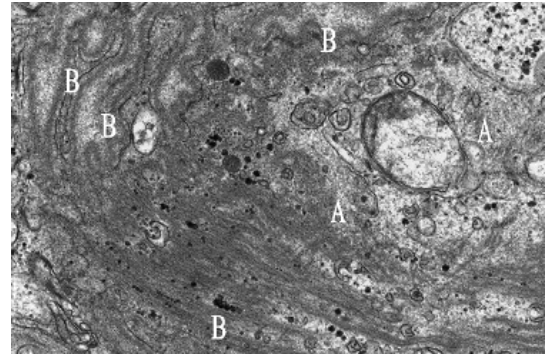


Rycina 3. Liczne włókienka amyloidu (A) o średnicy 7–10 nm wypełniają przestrzeń między fragmentami zdegenerowanych włókien nerwowych. Powiększenie 60 000

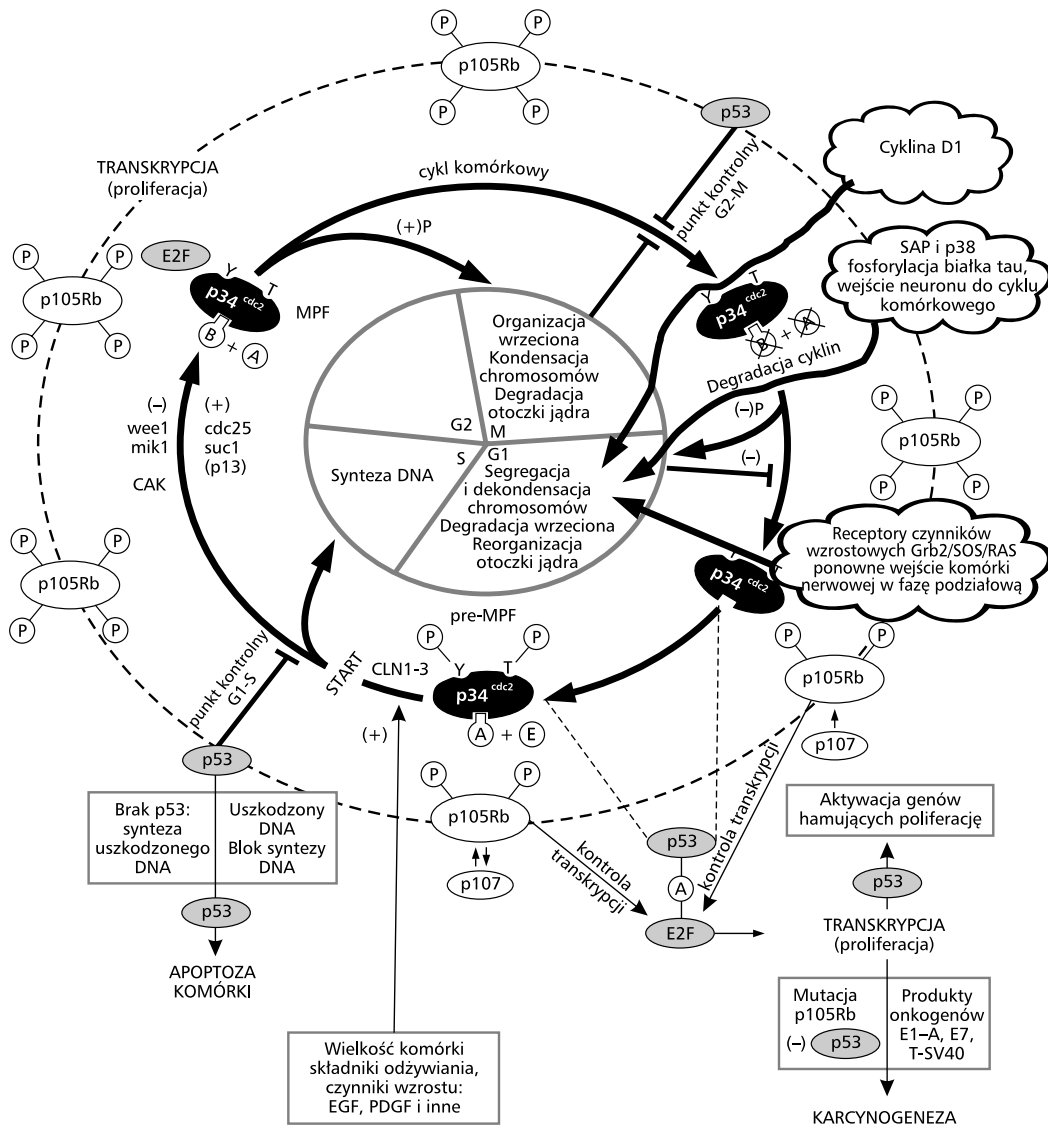
Figure 3. Many amyloid (A) fibrils, 7–10 nm in diameter, are deposited between neurites. Magnification 60 000 ×



Rycina 4. Liczne włóknienka kolagenowe prążkowane (K) o zróżnicowanej średnicy pomiędzy fragmentami wypustek astrocytów. Powiększenie 40 000
Figure 4. Many striped collagen fibrils (K), different in diameter, are deposited between fragments of astrocyte pseudopodias. Magnification 40 000 ×



Rycina 5. Znaczna proliferacja błon podstawnych (B). W ich sąsiedztwie jest widoczny materiał włóknisty odpowiadający morfologii włókienek amyloidu (A). Powiększenie 40 000
Figure 5. Significant proliferation of basement membrane. Fibrous deposition next to it referring to the morphology of amyloid fibrils (A). Magnification 40 000 ×



Rycina 6. Schemat cyklu komórkowego z uwzględnieniem czynników prowadzących do choroby Alzheimera
Figure 6. Cell cycle diagram including factors leading to Alzheimer's disease

i wpływu środowiska [5]. Obecnie uważa się, że istotną rolę w przebiegu tej jednostki chorobowej ma niedawno zidentyfikowany kolagen XVIII, będący proteoglikanem siarczanu heparanu [6]. Niewielka ilość kolagenu XVIII wchodzi w skład błon podstawnych. Uważa się, iż β -amyloid uczynnia produkcję tego proteoglikanu przez śródbłonki, neurony i komórki glejowe. Kolagen XVIII bierze udział w formowaniu helikalnych filamentów neuronalnych, w tworzeniu płytek starczych, proliferacji błon podstawnych, angiogenezie oraz apoptozie śródbłonnków. Wymienione zmiany, w których uczestniczy kolagen XVIII, świadczą o jego istotnym znaczeniu w powstawaniu choroby Alzheimer. Badania genetyczne oraz z użyciem metod biologii molekularnej dowodzą, iż przyczyną neurodegeneracji w chorobie Alzheimer mogą być zaburzenia regulacji cyklu komórkowego [5]. Model cyklu komórkowego opracowany w 1993 roku przez Horsta zakłada, że młode aktywne komórki duplikują swój kod genetyczny, a następnie dzielą się mitotycznie [7]. Wszystkie etapy tego cyklu są regulowane przez kompleks kinaz białkowych, do którego są dołączane właściwe cykliny. Nieprawidłowy przebieg cyklu wywołany mutacją zaistniałą w genomie komórki lub wprowadzeniem onkogenu doprowadza komórkę do nieprawidłowej proliferacji lub apoptozy. Obec-

nie uważa się, iż procesem prowadzącym do neurodegeneracji w chorobie Alzheimer jest ponowne wejście komórki nerwowej w cykl komórkowy z pominięciem podziału mitotycznego [8]. W tym miejscu należy zaznaczyć, iż ponowne wejście dorosłego neuronu w fazę G_1 cyklu komórkowego jest uzależnione między innymi od zadziałania onkogenów Cdc42/Rac i dodatkowych cyklin. Onkogeny te mogą wpływać na progresję cyklu komórkowego, morfogenezę neuronu, jak również prowadzić do śmierci apoptycznej [9]. Aby zobrazować cykl komórki nerwowej w przebiegu tej jednostki chorobowej, autorzy przedstawili model zaproponowany przez Horsta [7], włączając do niego w fazie G_1 „określone” czynniki, które są odpowiedzialne za tę patologię komórkową (ryc. 6). Należy zaznaczyć, że wymienione onkogeny Cdc42/Rac wprowadzają neuron w cykl analogiczny dla onkogenezy, ale ostatecznie powodują ich proliferację, która prowadzi do degeneracji [10].

Wnioski

Badania mikroskopowo-elektronowe prowadzone przez autorów uwiadcniają zmiany w komórkach mózgu ludzkiego, neuropilu oraz w przestrzeni międzykomórkowej i mogą częściowo zobrazować procesy opisywane metodami biologii molekularnej w chorobie Alzheimer.

Streszczenie

Wstęp. Choroba Alzheimer została opisana jako zaburzenie prowadzące do otępienia, spowodowane zmianami w mózgu u osób w starszym wieku. Badania patologiczne wykazały trzy typy zmian w mózgowiu, charakterystyczne dla chorób neurodegeneracyjnych: skręcenie neurofilamentów, płytki starcze zawierające złogi β -amyloidu i depozyt włókienek amyloidu w ścianie naczyń. Badania biochemiczne wykazały zwiększenie ilości kolagenu typu XVIII, który znajduje się w płytkach starczych w ścianie naczyń zawierających amyloid i uczestniczy w formowaniu skręconych neurofilamentów.

Materiał i metody. Ocenie ultrastrukturalnej poddano fragment kory mózgowej pacjenta z AD.

Wyniki. Badania ultrastrukturalne przeprowadzone przez autorów wykazały obecność włókienek amyloidowych w komórkach mikroglejowych i w ścianie naczyń.

Wnioski. Obecnie wskazuje się na podobieństwo pomiędzy neurogenezą w trakcie rozwoju a neurodegeneracją w chorobie Alzheimer. Neurony podlegające degeneracji wykazują fenotyp charakteryzujący komórki ponownie wchodzące w cykl komórkowy. Cykl komórkowy może podlegać zmianom patologicznym, jakie obserwuje się w nowotworzeniu, których przyczyną jest niekontrolowana proliferacja. Stąd też pochodzi sugestia, że choroba Alzheimer jest procesem ontogenetycznym.

słowa kluczowe: amyloid, choroba Alzheimer, cykl komórkowy, neurodegeneracja, ultrastruktura

PIŚMIENICTWO

1. De la Torre J.C.: *Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorders? Data, dogma and dialectics.* Lancet Neurol. 2004; 3: 184–190.
2. Wiśniewski H.M., Weigel J.: *Migration of perivascular cells into the neuropil and their involvement in β -amyloid plaque formation.* Acta Neuropathol. 1993; 85: 586–595.
3. Revesz T., Holton J.L., Lashley T. i wsp.: *Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies.* Brain Pathol. 2002; 12: 343–357.
4. Farkas E., De Vos R.A., Steur E.N.H., Luiten P.G.M.: *Are Alzheimer's disease, hypertension and cerebrocapillary damage related?* Neurobiol. Aging 2000; 21: 235–243.
5. Pei J.J., Braak H., Gong C.X. i wsp.: *Up-regulation of cell division cycle (cdc) 2 kinase in neurons with early stage Alzheimer disease neurofibrillary degeneration.* Acta Neuropathol. 2002; 104: 369–376.
6. van Horsen J., Wilhelmus M.M., Heljasvaara R. i wsp.: *Collagen XVIII: a novel heparan sulfate proteoglycan associated with vascular amyloid depositions and senile plaques in Alzheimer's disease brains.* Brain Pathol. 2002; 12: 456–462.
7. Horst A.: *Działanie produktów genów przeciwnowotworowych w aspekcie cyklu komórkowego.* Post. Biol. Kom. 1993; 20: 311–329.
8. Busser J., Geldmacher D.S., Herrup K.: *Ectopic cell cycle proteins predict the sites of neuronal cell death in Alzheimer's disease brain.* J. Neurosci. 1988; 18: 2801–2807.
9. Zhu X., Raina A.K., Boux H., Simmons Z.L., Takeda A., Smith M.A.: *Activation of oncogenic pathways in degenerating neurons in Alzheimer disease.* Int. J. Dev. Neurosci. 2000; 18: 433–437.
10. Mc Shea A., Zelasko D.A., Gerst J.L., Smith M.A.: *Signal transduction abnormalities in Alzheimer's disease: evidence of a pathogenic stimuli.* Brain Res. 1999; 815: 237–242.