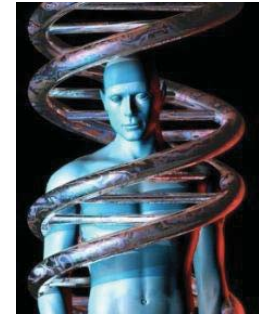


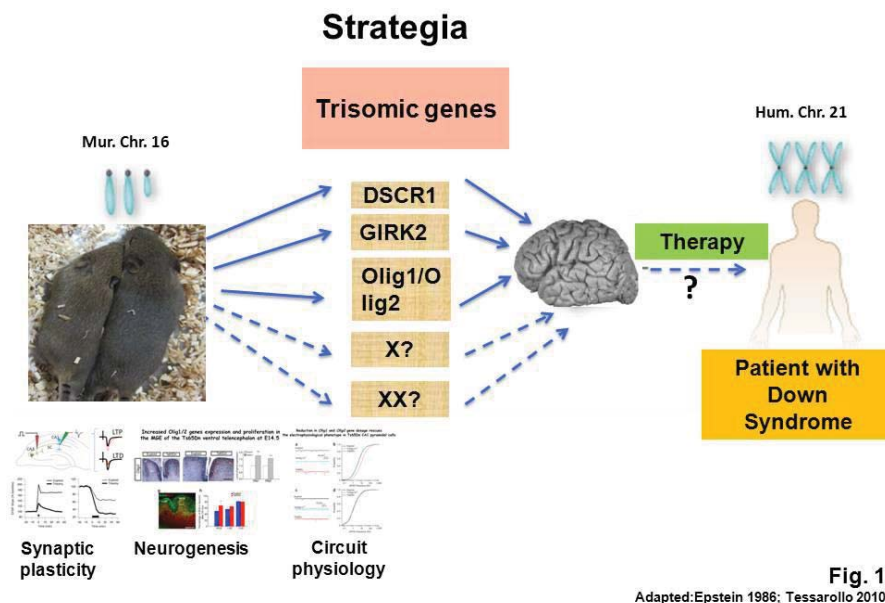
„FASCYNACJA MÓZGIEM: GENETYCZNE I URAZOWE USZKODZENIA MÓZGU – NOWE PERSPEKTYWY”



Source:
<http://www.ancestryreport.com/genetics-environmental-factors-and-the-sense-of-self/>

Zespół Downa to najczęściej spotykana wśród żywo urodzonych noworodków anomalia chromosomalna, wynikająca z obecności trzech, zamiast dwóch, kopii chromosomu 21. Anomalia ta jest przyczyną zarówno specyficznego wyglądu zewnętrznego cierpiących na nią dzieci, jak i mającego różny stopień nasilenia (od łagodnego po umiarkowany) upośledzenia umysłowego, a także zaburzeń wielu funkcji behawioralnych o trwałym charakterze. Deficyty neurologiczne towarzyszą osobom z zespołem Downa przez całe ich życie. Należą do nich zaburzenia funkcji hipokampa, deficyty istoty białej mózgu, wczesnie ujawniająca się choroba Alzheimera (AD), demencja i powszechna obecność neuropatologii AD ze wzrostem stresu oksydacyjnego oraz zmiany w neurogenezie i zaburzenia zachowania. Pojawienie się tych fenotypów neurologicznych jest związane z nadekspresją genów zlokalizowanych w chromosomie 21 i ich złożoną interakcją z pozostałą częścią genomu. Nasze badania opierają się na obranej przez nas strategii (Rysunek 1) i wykorzystują specjalnie w tym celu stworzone genetyczne modele mysie.

Mysie modele zespołu Downa zostały „stworzone” w taki sposób, by ich genom zawierał dodatkowe segmenty mysiego chromosomu homologiczne do ludzkiego chromosomu 21. Mózgi tych myszy z segmentową trisomią wykazują zaburzenia morfologiczne i patologie podobne do mózgu ludzi z zespołem Downa. W trakcie naszych badań udało się znaleźć charakterystyczne zmiany w strukturze i organizacji kresomózgowia badanych przez nas zwierząt już na etapie ich embrionalnego rozwoju oraz we wczesnym okresie tuż po ich urodzeniu. Początkowe formowanie się sieci neuronalnych w mózgu, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, odbywa się w życiu embrionalnym oraz w krótkim okresie po urodzeniu. Powstałe wtedy zmiany utrzymują się przez całe życie. Jeśli bowiem w tym okresie formowania się struktur neuronalnych mózgu dojdzie do odłączenia lub nieprawidłowego funkcjonowania sieci neuronalnych, to w konsekwencji dorosły mózg nie będzie w stanie przetwarzać informacji na optymalnym poziomie wydajności. Wpływa to na czynności i operacje wykonywane przez mózg i w efekcie prowadzi do opóźnienia jego rozwoju i powstania defektów neurologicznych charakterystycznych dla osobników z zespołem Downa.



Rys. 1

Rysunek przedstawia strategię zastosowaną w naszych badaniach związanych z zespołem Downa. W badaniach tych skupiliśmy się nad fenotypami związanymi z plastycznością synaptyczną, neurogenezą i fizjologią sieci nerwowych. Lista wybranych genów to DSCR1 (Down syndrome critical region 1), GIRK2 (G-protein activated inward rectifying potassium channel), tandem genów OLIG1/OLIG2 (oligodendrocyte transcription factor 1/oligodendrocyte transcription factor 2).

W naszych badaniach usiłujemy poznać i zrozumieć proces zmian dokonujących się w mózgu myszy z zespołem Downa zarówno podczas jego rozwoju jak i w dorosłym życiu oraz ustalić, czy i jak możliwa jest naprawa tych zmian. Nasze podejście badawcze oparte zostało na selekcji „istotnych” genów zlokalizowanych w ludzkim chromosomie 21, które mogą odgrywać kluczową rolę w plastyczności mózgu, a także być odpowiedzialne za powstanie objawów neurologicznych charakterystycznych dla tego zespołu. Wybór tych genów, chociaż oparty na racjonalnej decyzji, był wyborem subiektywnym i ograniczonym do kilku „najlepszych” kandydatów. Zastosowaliśmy złożony schemat hodowli, który pozwolił nam na normalizację liczby tych konkretnych genów do dwóch kopii. Ta strategia okazała się skuteczna i stała się źródłem wielu interesujących prac badawczych.

Podczas swojego wykładu podsumuję niektóre z fascynujących wyników, jakie udało nam się osiągnąć.

Moje badania nad zespołem Downa odkryły przede mną ogromną złożoność genetycznych, rozwojowych, a także środowiskowych czynników, które mogą wpłynąć na sieci neuronalne mózgu i powodować tym samym długotrwałe konsekwencje. Chodzi o wpływ nagromadzających się zmian np. epigenetycznych na pracę mózgu. Mogą one wpływać na zaburzenia neurologiczne u osób po wielu latach od wystąpienia nieprawidłowości w budowie siatki neuronalnej w mózgu. Na przykład, u niektórych ludzi z zespołem Downa, choć nie u wszystkich, w wieku 40–50 lat rozwija się choroba

Alzheimera. Niektóre z kolei z tych zaburzeń – deficytów powstałych w trakcie formowania się sieci neuronalnych mózgowia sprzyjać mogą uaktywnieniu się autyzmu u dzieci z zespołem Downa, zwykle między 3 a 5 rokiem życia. Ale podobnie, zwykle jak ma to miejsce w chorobie Alzheimera, nie u wszystkich osobników z trisomią 21 te schorzenia się ujawniają.

Te doświadczenia i obserwacje zebrane podczas moich badań nad zespołem Downa pozwoliły mi na zmierzenie się z nową tematyką, którą obecnie się zajmuję. Wiąże się ona z wpływem powtarzających się urazów mózgu i stresu na zmianę stanu funkcjonowania sieci neuronalnych i ich neurologicznych konsekwencji. Tak zwane łagodne pourazowe uszkodzenia mózgu i stres wyzwalają szeroką gamę subtelnych odpowiedzi w różnych elementach komórkowych mózgu. Niektóre z tych odpowiedzi to działania minimalizujące lub odwracające zniszczenia, podczas gdy inne, wręcz przeciwnie, pogłębiające szkody i prowadzące do zaburzeń poznawczych i behawioralnych. Powtarzające się łagodne uszkodzenia mózgu i/lub stres powodują nasilenie uszkodzeń i odpowiadające im zmiany behawioralne często, w sposób znaczący, nasilają się wraz z upływem czasu. Celem naszych badań jest lepsze zrozumienie, jak centralny układ nerwowy zmienia się pod wpływem wielokrotnych urazów i stresu (Rysunek 2). Niektóre z tych zmian wpływają na sieci neuronalne i jednostki nerwowo-naczyniowe, ale wszystkie one przyczyniają się bądź to do korzystnych, bądź też szkodliwych odpowiedzi komórkowych po urazie.

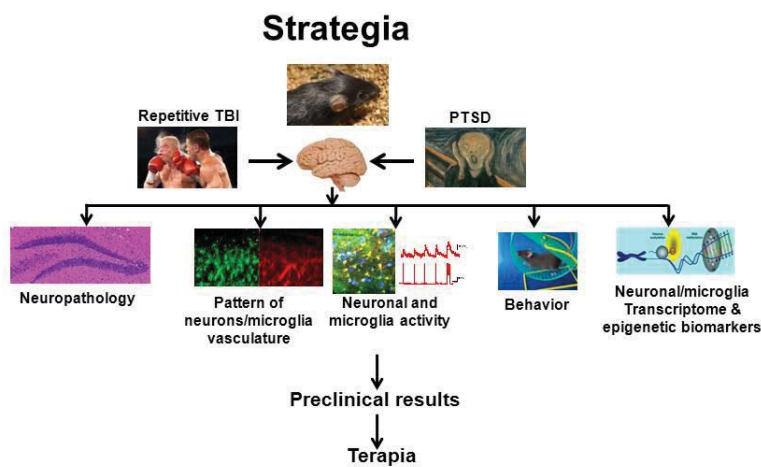


Fig. 2

Rys. 2

Rysunek przedstawia strategię zastosowaną w naszych badaniach związanych z urazami mózgu i stresem. W badaniach tych skupiliśmy się nad fenotypami związanymi z neuropatologią, strukturą sieci neuronalnych i jednostek nerwowo-naczyniowych, aktywnością neuronów i mikrogleju, behawioralną charakterystyką, neuronalnym i mikroglejowym transkryptomem, markerami epigenetycznymi. Naszym celem jest otrzymanie informacji, które mogą zaowocować sformułowaniem przedklinicznej hipotezy i przygotowania modelu, który doprowadzi nas do opracowania programu nowej terapii.

Na poziomie całego mózgu nie zawsze są one korzystne i mogą prowadzić do pogorszenia pierwotnego urazu i powstania przewlekłych niepełnosprawności na poziomie behawioralnym. Nasze badania koncentrują się na epigenetycznych zmianach, które wpływają na ekspresję genu i szlaków sygnałowych przyczyniających się zarówno do korzystnych, jak i niekorzystnych odpowiedzi. Zmierzają do poszukiwania lepszego rozumienia mechanizmu, dzięki któremu procesy zapalne w układzie nerwowym, a także procesy neuroadaptacyjne ułatwiają lub utrudniają regenerację centralnego układu nerwowego. W naszym podejściu badawczym kładziemy nacisk na najważniejszy przedkliniczny cel – odpowiedź na pytanie: jak odwrócić te zmiany. Mamy nadzieję, że kiedy lepiej zrozumiemy podstawowy mechanizm uruchamiany przez stres i uraz, będziemy mogli odwrócić jego konsekwencje neurologiczne i tym samym zmniejszyć cierpienie ludzi.

W tej fazie badań nie chcieliśmy być ograniczeni w naszej selekcji do listy subiektywnie preferowanych genów. Nowa generacja technologii sekwencjonowania umożliwia nam niewiarygodny wgląd w globalne procesy regulujące transkrypcję. Jest ona, jak niezwyklej mocy soczewka o wysokiej rozdzielczości pozwalająca nukleotydy po nukleotydzie, prześledzić cały genom. Wykorzystujemy więc w pełni jej możliwości. Zastosowaliśmy także inne dostępne narzędzia fizjologiczne, takie jak 2-fotonowe obrazowanie *in-vivo* z jego milisekundową rozdzielczością na poziomie badania złożonej sieci neuronalnej. Udało nam się połączyć te dwa niezrównane, najnowocześniejsze narzędzia z klasycznymi podejściami behawioralnymi i molekularnymi (Rysunek 2).

Umożliwiło to obserwacje komórek mikrogleju, ich cechy w obrębie mózgu potencjalnie odpowiedzialne za ich udział w procesie chorobowym, a więc silnie wpływające na działanie neuronów i astrocytów. Badamy, jak komórki mikrogleju odpowiadają na uraz i zapoczątkowanie procesu patologicznego. Komórki te to wartownicy ośrodkowego układu nerwowego mający zdolność obrony przeciwko infiltrującym patogenom i odpowiedzi na uszkodzenia poprzez usuwanie martwych lub umierających komórek.

Nasze podejście badawcze rozszerzyliśmy o molekularne mechanizmy epigenetyczne, które mogą modyfikować strukturę chromatyny i prowadzić do stabilizacji profili ekspresji genu lub związanych funkcjonalnie grup genów. Poprzez zrozumienie, jak epigenetyczne (niezwiązane z mutacjami w DNA, ale wpływające na odczyt DNA, a więc potencjalnie odwracalne) zmiany wprowadzają funkcje mózgu w kierunku patofizjologicznego trybu pracy. Dzięki dokładnemu poznaniu natury uszkodzeń i ich nagromadzenia, będziemy dążyć do tego, aby w przyszłych badaniach rozpoznawać i przeciwdziałać uruchomianiu się niepożądanych aktywności. Dodatkowo będziemy się starać kierować reakcję mikrogleju w kierunku korzystnej odpowiedzi tak, aby odwrócić konsekwencje pierwotnego urazu i zmniejszyć podatność mikrogleju na powracające urazy i stres.

Kolejne miesiące i lata pokażą, czy ta rozpoczęta globalna strategia może doprowadzić do nowatorskich podejść w leczeniu wyniszczających i często kończących się samobójstwem skutków wielokrotnych urazów mózgu, stresu i czy może stać się obiecującym narzędziem do walki z plagą procesu starzenia obecnych czasów – chorobą Alzheimera.