

Obecné mechanizmy smrti nervových buněk

Obecné mechanizmy smrti nervových buněk při neurodegenerativních chorobách.

Etiopatogeneze a klinické projevy neurodegenerativních onemocnění

Při neurodegenerativních onemocněních postupně zanikají některé populace nervových buněk, což je spojeno s velmi vážnými psychickými a neurologickými příznaky. **Psychické** se projevují ztrátou paměti a rozumových schopností, poruchami chování, často i halucinacemi, bludy a celkovým úpadkem osobnosti; **neurologické** se týkají především správné koordinace a řízení pohybu a řeči. Jde o vážná onemocnění, která znamenají velkou zátěž pro pacienty, jejich rodiny i společnost.

Neurodegenerativní onemocnění

Častým neurodegenerativním onemocněním je **Alzheimerova choroba**, která postihuje 5 až 10 % osob starších 65 let. V počátečních stádiích se projevuje zhoršením paměti, postupně ale vede k naprosté zmatenosti a ztrátě většiny rozumových schopností.

Parkinsonova nemoc na sebe upozorní třesem, svalovou ztuhlostí a omezením hybnosti, ale může mít i řadu psychických příznaků. Do skupiny neurodegenerativních onemocnění patří také **Huntingtonova chorea**, **Creutzfeldtova-Jakobova choroba**, různé **ataxie** a řada dalších.

Dědičnost neurodegenerativních onemocnění

Většina neurodegenerativních onemocnění je dědičná, ale **dědičnost** nehraje u všech stejně významnou roli. Např. u Huntingtonovy choroby je velmi významná, zatímco u Parkinsonovy nemoci se zase uplatňuje málo. Mutace buď zasáhne jeden gen, nebo změni delší úsek DNA, čímž jsou ovlivněny i geny sousední. Navíc mohou být u jediné choroby mutace několika genů na různých chromozomech. To je typické pro Alzheimerovu demenci (popisovány jsou mutace na chromozomech 21, 19, 14 a 1). Rozvoj neurodegenerativních onemocnění začíná genetickou abnormalitou, např. mutací, která způsobí biochemickou poruchu, kdy syntetizovaný protein může chybět, být pozměněn, nebo může být produkován nový patologický protein. Tyto změny mají konsekvence v pozměněném metabolismu určitých populací neuronů – např. dochází k ukládání abnormálního proteinu. To způsobí poruchu funkce neuronu např. sníženým výdejem neurotransmiteru, což vede ke klinickým příznakům.

Progrese smrti neuronů

Úbytek neuronů při neurodegenerativních onemocněních bývá poměrně pomalý. Každá neurodegenerativní choroba má však svůj charakteristický klinický průběh. Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba například začínají pozvolna a rozvíjí se více než deset až dvacet let. Naproti tomu amyotrofická laterální skleróza rychle progreduje během dvou či tří let. V každém případě je rychlost zániku neuronů při neurodegenerativních onemocněních mnohem větší, než například u apoptických ztrát během fyziologického vývoje CNS. Z toho se soudí, že apoptóza není jediným mechanismem smrti neuronů při těchto onemocněních.

Molekulární mechanizmy smrti neuronů

Události, které vedou k neuronální smrti, mohou následovat po prvotním impulzu různě rychle: od pozvolného až po překotný průběh. Každý neuron má své vlastní optimální intraneuronální biochemické podmínky jako např. pH, objem vody, koncentrace glukózy, vápenatých iontů, kyslíku či ATP. Tyto podmínky se při neurodegenerativních onemocněních odchyľují od normy. Odchylka se nemusí projevit okamžitě, může smrt neuronu způsobit třeba až po několikaletém působení.

Způsoby smrti neuronů jsou různé. Jedna široce přijímaná teorie vychází z poznatků o stárnutí. S postupujícím věkem neuronů přirozeně ubývá. Z toho vyplývá hypotéza, že neurodegenerativní choroby jsou způsobeny **zrychleným stárnutím**. Ubývání neuronů v CNS není rovnoměrně rozloženo. Za život ztratíme nejvíce neuronů ze substantia nigra, následují kortikální neurony a nejméně jsou postiženy spinální motoneurony.

U starých lidí běžně nacházíme vysoké koncentrace 4-hydroxynonenaldolicholu a 8-hydroxy-2-deoxyguanosinu. Nonenal přispívá k poškození struktury a funkcí buněčné membrány tím, že zvyšuje její citlivost vůči toxickému působení volných radikálů. 8-hydroxy-2-deoxyguanosin je indikátorem oxidačního poškození. Oxiduje proteiny a strukturně je pozměňuje. Pozměněné formy bílkovin se v mozku starších lidí skutečně nacházejí ve zvýšené míře.

Oxidativní procesy

Jakkoli proces stárnutí poškozuje neurony, nestačí sám o sobě k jejich rychlému zániku. K rychlé neuronální smrti však může vést oxidativní poškození neuronů. **Oxidativní stres** je způsoben zvýšenou produkcí reaktivních forem kyslíku a dusíku, mezi něž patří například superoxid, peroxid vodíku nebo oxid dusnatý. Může být způsoben i

selháním protektivních mechanismů zahrnujících superoxiddismutázu (SOD) nebo glutathion peroxidázu. Volné radikály peroxidují lipidy plazmatické membrány, a tím zvyšují její permeabilitu pro různé molekuly (vápenaté ionty, voda), což vede ke zhoršení neuronálních funkcí.

Buňka má dva mechanismy ochrany před reaktivními formami kyslíku:

1. enzymy, které konvertují volné radikály na neškodné látky (např. glutathionperoxidáza, superoxiddismutáza);
2. neenzymové antioxidanty (např. kyselina askorbová, tokoferol).

Pokud dojde k porušení rovnováhy mezi tvorbou volných radikálů a antioxidační ochranou, buňka může zemřít. Existují důkazy, že volné radikály hrají roli v neuronální smrti nejen při ischemické lézi, ale i při Alzheimerově chorobě, Parkinsonově chorobě či Huntingtonově chorobě. Např. při Parkinsonově chorobě vznikají reaktivní formy kyslíku v reakcích železnatých iontů v průběhu metabolismu dopaminu.

Excitotoxicita

Dalším, a velmi významným mechanismem smrti neuronů je **excitotoxicita**. Nejvíce excitačních synapsí v mozku používá jako neurotransmitter glutamát. Glycin a GABA se potom uplatňují jako inhibiční neurotransmitery. Glutamát se váže na receptory, které jsou pojmenovány podle syntetických agonistů:

1. **NMDA**: agonistou je N-methyl-D-aspartát;
2. **AMPA**: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-4-propionát;
3. **KA**: kainát.

Excitační aktivita glutamátu hraje hlavní roli v učení, paměti a vývoji mozku. Připojení glutamátu výše uvedeným receptorům, způsobuje následným influxem natria depolarizaci. Vede tedy přímo či nepřímo k zvýšení hladiny volného intracelulárního kalcia. Excitotoxicita byla objevena roku 1970, kdy byla vysledována schopnost vysokých koncentrací glutamátu či aspartátu zabíjet neurony. Smrt neuronů nebo kolaps normálních iontových gradientů v neuronech může způsobit masivní uvolnění glutamátu, který se váže na přilehlé neurony respektive jejich receptory. Zvýšená koncentrace extracelulárního glutamátu vytváří prodlouženou depolarizaci neuronů, vyvolávající prodloužený influx kalciových iontů. Neurony takto postižené rapidně opuchají a umírají nejčastěji nekrotickou. Například u amyotrofní laterální sklerózy chybí v míše hlavní transportér s vysokou afinitou pro glutamát (EAAT2) vyjádřený specificky na astrocytech. Stalo se tak následkem aberantního sestřížení mRNA, které ve finále způsobí zvýšenou hladinu dostupného glutamátu. Jedním z možných mechanismů je i snížená proteinová syntéza, jak můžeme vidět například u Parkinsonovy choroby, kdy je redukována syntéza tyroxin hydroxylázy ve zbývajících nigrálních neuronech.