

NEURODEGENERÁCIÓ A NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

Gárdián Gabriella

MD, Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika

Vécsei László

MD, PhD, DSc, tanszékegyetemi tanár, MTA levelező tagja

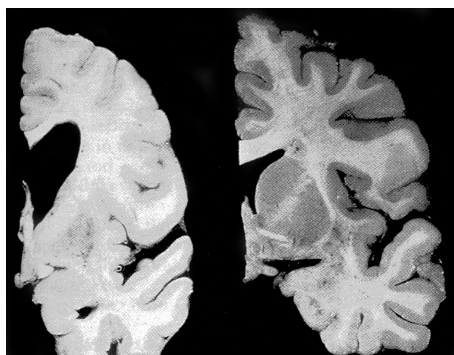
Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika

MTA-SZTE Neurológiai Kutatócsoport, Szeged

vecsei@nepsy.szote.u-szeged.hu

A neurodegeneratív kórképek pathomechanizmusa intenzív kutatások célpontja. A betegségek pontos oka azonban nem tisztázott, és az sem ismert, hogy mi a magyarázata az egyes kórképekre jellemző szelektív idegsejtpusztulásnak.

Klasszikus krónikus neurodegeneratív megbetegedések közé tartozik a Parkinson-kór/szindrómák, Huntington-kór, Alzheimer-kór és cerebellaris ataxiák. Az *1. ábra* a Huntington-kór típusos makroszkópos agyi elváltozásait mutatja (összefoglaló: Gárdián–Vécsei, 2004). A fentebb említett kórképekre jellemző fontosabb klinikai tüneteket az *1. táblázat* foglalja össze.



1. ábra • Huntington-kórban szenvedő beteg agya (balra); egészséges agy (jobbra)

Bebizonyosodott, hogy számos neurokémiai eltérés észlelhető e kórképekben, melyeket a következőkben tekintünk át.

1. Energiatermelés, excitotoxicitás

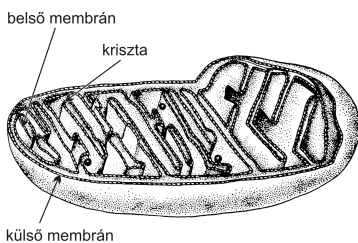
A sejt energiavalutája, az ATP (adenozin trifoszfát – nagy energiájú molekula), mely az aerob diszsimiláció (respiráció) folyamán termelődik a mitokondriumokban. A mitokondriumokat kettős membránrendszer burkolja. A belső membrán felületét a sok redő megnöveli. Az oxidatív foszforiláció multienzim komplexe a belső membránhoz kötött, míg a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus enzimejei a mátrix folyadékfázisában vannak. (*2. ábra*)

A mitokondriális funkciózavar súlyos következményekkel jár a sejtben. A megfelelő neuronális glükózmetabolizmus, ATP képződés alapvető az energiafüggő membrántranszport és a neuronális membránok nyugalmi potenciáljának, depolarizációjának és repolarizációjának fenntartásában. Az energiatermelésben bekövetkező defektus mind excitotoxikus (excitatoros aminosav-receptor aktiválódás okozta sejtpusztulás), mind oxidatív (szabad gyökök fokozott képződése előidézte oxidatív reakció) károsodáshoz vezethet (Andersen 2004; Beal 1997, 2003; Browne et al., 2004; Vécsei et al., 1998).

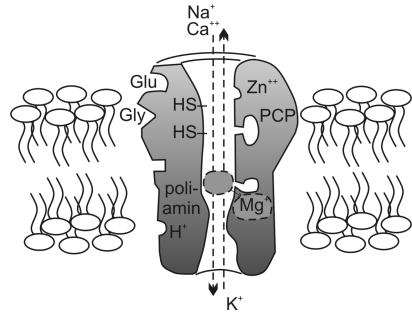
Betegség neve	Klinikai tünetek
Parkinson-kór	végtagremegés, mozgásmennyiség- csökkenés, izommerevség, egyensúlyzavar
Alzheimer-kór	memória romlása, fokális kérgi tünetek, személyiségváltozás, járászavar, vegetatív funkciók zavara
Huntington-kór	akaratlan végtagmozgás, memóriahianyatlás, személyiségváltozás
Cerebellaris ataxiák	járászavar, beszédnehezítettség, végtagi deformitások, kardiális eltérések

1. táblázat • Neurodegeneratív kórképek és klinikai tünetek

Ha a sejtenergiatermelése károsodik, akkor a kevesebb energia nem lesz elegendő a depolarizált sejt repolarizációjához. Így egy krónikus részleges depolarizációs állapot alakulhat ki, melyben egy bizonyos küszöb elérése után megszűnik az NMDA receptorok (excitátoros aminosav receptor) Mg^{++} blokádja. Megnyílnak a feszültségfüggő Ca^{++} -csatornák, s egy lassan kifejlődő Na^+ , Cl^- , Ca^{++} influx jön létre, ami idővel sejtdestrukciónak, végül a sejt halálához vezet (Bossy-Wetzel et al., 2004; Beal – Vécsei, 1992). (3. ábra)



2. ábra • A mitokondrium struktúrája



3. ábra • Az NMDA receptor vázlatos struktúrája (Glu: glutaminsav, Gly: glicin, PCP: phencyclidin)

A mitokondriális elektrontranszport láncban bekövetkező defektus fokozott szabadgyök- (erősen reaktív molekulák, például: superoxid $-O_2$, hydroxil OH gyök) képződéshez vezet, melyek az oxidatív metabolizmus „melléktermékei”. Az energiatemelés csökkenése az intracelluláris Ca^{++} puffer rendszert is megzavarja. Az intracelluláris Ca^{++} szint emelkedése is növeli a szabadgyök képződést, és aktiválja a nitrogénoxid-szintetáz (NOS) (Manfredi – Beal, 2000; Sas et al., 1998). (2. táblázat)

2. Szabad gyökök

A szabad gyök olyan atom vagy molekula, melynek külső elektronháján párosítatlan elektron foglal helyet, ami kifejezetten reaktívá változtatja azt. Instabilitásuk révén képesek elektront elvonnak a környezetükben levő molekuláktól, így oxidálva a szomszédos

- A neuron parciális depolarizációja, mely az excitátoros aminosav receptorok aktivációjával jár.
- Megzavart az intracelluláris kalcium-puffer rendszer.
- Szabadgyök-termelés emelkedik.
- Intracelluláris kalciumionszint-emelkedés fokozott szabadgyök képződéshez és a NOS aktiválódásához vezet.

2. táblázat • A mitokondriális energiatermelés zavarának következményei

organikus makromolekulákat, ami sejt- és szövetkárosodáshoz vezet. Az organikus oxidatív károsodás meglehetősen összetett. A normál anyagcsere folyamán is termelődik szuperoxid anion (O_2^-). A szuperoxid spontán dizmutáció útján hidrogénperoxiddá (H_2O_2) alakul. A folyamatot a SOD (szuperoxid dizmutáz) katalizálja. Ezt követően a kataláz segítségével metabolizálódik a hidrogénperoxid. Szuperoxidból nitrogén-monoxid (NO) jelenlétében peroxinitrit ($ONOO^-$) keletkezik, amely citotoxikus. A peroxinitrit meglehetősen reaktív oxidáló ágens, ráadásul a metabolitja is szövetkárosító. A peroxinitrit reakcióba lép a Cu/Zn SOD-val, mely folyamatban nitronium (NO_2^+) keletkezik és hidroxil gyök (OH), mely igen kifejezetten toxikus a központi idegrendszerre. (3. táblázat) A vasion (Fe^{2+}/Fe^{3+}), illetve más fémion elősegíti az igen reaktív hidroxil gyökök képződését (Rego – Oliveira, 2003). (4. ábra)

3. Neuroprotektív mechanizmusok

A szabad gyök indukálta folyamatok ellen a szervezetben védő mechanizmusok is kiépültek, ilyen például a kompartmentalizáció. Az oxidatív foszforiláció a mitokondriumokban játszódik le, ahol megfelelő szabadgyök-fogó mechanizmusok működnek. Ismertek például az antioxidáns enzimek, mint a SOD (szuperoxid dizmutáz), mely

- a. A membránok kettős lipidrétegével reakcióba lépve megváltoztatják annak fluiditását, és toxikus anyagokat képeznek (reagálva a membrán lipidekkel).
- b. Proteineket károsítanak, így enzimek inaktívvá válnak, sejtfunkciók esnek ki.
- c. DNS-sel és az RNS-sel is reagálnak, ami megváltoztatja a transzkripció és transzláció folyamatát.
- d. A szabad gyökök a programozott sejthalál (apoptózis) indukciójában és mediálásában is fontos szereplők.

3. táblázat • A szabad gyökök jelentősége

H_2O_2 -t produkál, amit a kataláz vagy a glutation-peroxidáz eliminál. Jelen vannak antioxidáns molekulák, mint az alpha-tokoferol, aszkorbinsav és glutation (Prasad et al., 1999). Ha a szabadgyök-képződés és az antioxidáns folyamatok között megbomlik az egyensúly, az a sejt számára oxidatív stresszt jelent. (4. táblázat)

4. Gliasejtek

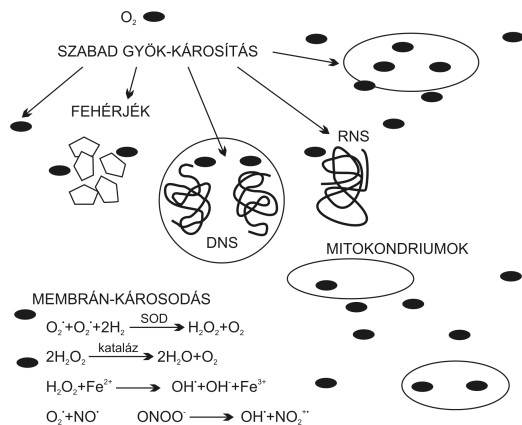
A gliasejtek egy csoportja neuroprotektív hatású (5. táblázat), míg egy másik szubpopulációja ártalmas a körülötte levő neuronokra. Ezt az utóbbi hatást nitrogén-monoxid (NO) és citokinek mediálása útján éri el. Az aktívált mikroglia-sejtekről, valamint az astrogliasejtek szubpopulációjáról ismert, hogy részt vesznek a központi idegrendszer (KIR) gyulladási folyamataiban egyrészt fagocita funkcióval, másrészt a proteázok felszaba-

Neurodegeneráció	Neuroprotektió
Energiadeficit	Endogén faktorok:
Szabad gyök	- enzimek
Excitotoxicitás	- antioxidáns molekulák
	- gliális trofikus faktorok
	- endogén NMDA receptor antagonisták

4. táblázat • A sejt neurodegeneratív és neuroprotektív elemei

- a. Gliasejt által termelt neurotrofikus faktor, bázikus fibroblaszt növekedési faktor.
- b. Dopamin és oxigén szabad gyököt katabolizáló kapacitása. (MAO-B, glutation peroxidáz)
- c. A triptofánból keletkező kinurenin kinolinsavvá és kinurénsavvá metabolizálódik. Az előbbi NMDA receptor agonista, míg az utóbbi NMDA antagonist, tehát egy endogén glutamát antagonist, gliális eredetű.

5. táblázat • Neuroprotektív gliális faktorok



4. ábra • Szabadgyökök károsítás elemei

dításával, valamint a citokin termelésének képességével (Hirsch et al., 1998).

A citokinek nagy családjába olyan peptid molekulák tartoznak, melyek a sejtkommunikációban, a sejtnövekedésben és a gyulladásos folyamatban is részt vesznek. A gyulladásos citokinek közül legismertebb az IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ és a TNF- α . (6. táblázat)

Az IFN- γ -t az aktivált CD4⁺, CD8⁺ és „natural killer sejtek” termelik, míg a KIR-ben a mikroglia, astrocita és a limfocita a fő forrása. Fontos szerepe van a MHC I és II osztály expressziójának modulálásában, valamint szintén képes stimulálni NO képződést. A TNF- α

- Az arachidonsav felszabadításával szabadgyök-képződést segít elő.
- Stimulálja a NO képződését. NO az arginin – citrullin átalakulás NOS (kalcium aktiválta nitric-oxid szintetáz) által mediált folyamatában képződik. Az NO szuperoxiddal reagálva peroxinitritté (ONOO) és hydroxillá (OH) alakul. A substantia nigra pars compacta területén a gliasejtek NOS aktivitása fokozott, támogatva, hogy a gliasejtek jelentős forrásai az NO képződésnek.
- Növeli az intracelluláris Ca⁺⁺ koncentrációt.

6. táblázat • Az IL-1 károsító hatásának feltételezett mechanizmusa

egy potenciálisan toxikus citokin, mely a mikroglia és az astrocita által szintetizált polipeptid. Hatását membrán lokalizált receptorokon fejti ki.

Az említett citokinek gyulladásos reakciót indukálhatnak, amely részét képezheti a különböző mechanizmusok által létrejött neurodegenerációnak. Ezen folyamatok jelen vannak számos neurodegeneratív kórképben, mint a Parkinson-kórban, Alzheimer-kórban, sclerosis multiplexben, illetve az ischaemias károsodásban.

5. Terápiás lehetőségeink, céljaink

A progresszív lefolyású neurodegeneratív kórképek hatékony tüneti kezelése mellett a neuroprotektív hatású, valamint a neurorestauratív terápiának is fontos létjogosultsága lenne. A neuroprotektív a sejtpusztulás mértékének csökkentésére utal, míg a neurorestauratív terápia a funkcionális értelemben vett helyreállítást jelenti (Fernandez-Espejo, 2004). A kórképek pathobiokémiai folyamatai évekként korábban kezdődnek, mint hogy a klinikai tünetek kialakulnak. Így bár az ideális terápia a prevenció, illetve a progresszió megállítása lenne, egyelőre csak a progresszió lassítására, valamint tüneti terápia alkalmazására törekedhetünk. Parkinson-kór esetében napjaink hatékony

tüneti kezelése közül preklinikai vizsgálatokban számos bizonyult neuroprotektív hatásúnak (Knoll et al., 1966; Magyar et al., 1967): a deprenyl (selegilin), az amantadin és a dopaminagonisták is.

A neurodegeneratív kórképek pathomechanizmusában szerepet játszó tényezőket figyelembe véve számos *target*-je lehetne a neuroprotektív terápiának. A kérdés az, hogy mire helyezük a hangsúlyt a kezelés során: az oxidatív stressz, a mitokondriális diszfunkció, excitotoxicus vagy a gyulladásozó folyamatok megelőzésére. Ezeket a lehetőségeket figyelembe véve nagyszámú farmakon került kifejlesztésre és áll vizsgálatok alatt. Minden bizonnyal több támadásponton ható gyógyszerkomplex alkalmazása lesz a leghatékonyabb terápia.

IRODALOM

Andersen, Julie K. (2004): Oxidative Stress in Neurodegeneration: Cause Or Consequence? Nature Medicine Supplements. S18–25.

Bossy-Wetzel, Ella – Schwarzenbacher, R. – Lipton, S. A. (2004): Molecular Pathways to Neurodegeneration. Nature Medicine Supplements. S2–9.

Beal, M. Flint (2003): Mitochondria, Oxidative Damage, and Inflammation in Parkinson's Disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 991, 120–131.

Beal, M. Flint (1997): Oxidative Damage in Neurodegenerative Diseases. The Neuroscientist. 3, 21–27.

Beal, M. Flint – Vécsei László (1992): Excitatory Amino Acids in the Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders. In: Vécsei László – Freese, A. – Swartz, K. J. – Beal, M. F. (eds.) *Neurological Disorders*. Novel Experimental and Therapeutic Strategies. Ellis Horwood, Chichester

Fernandez-Espejo, Emilio (2004): Pathogenesis of Parkinson's Disease: Prospects of Neuroprotective and Restorative Therapies. Molecular Neurobiology. 29, 15–30.

Gárdián Gabriella – Vécsei László (2004): Huntington's Disease: Pathomechanism and Therapeutic Perspectives. Journal of Neural Transmission. 111, 1485–94

Hirsch, Etienne C. – Hunot, S. – Damier, P. – Faucheux, B. (1998): Glial Cells and Inflammation in Parkinson's Disease: A Role in Neurodegeneration? Annals of Neurology. 44. (Suppl 1). S115–S120.

Knoll József – Vizi E. Sz. – Ecsery Z. (1966): Psychomimetic Methylamphetamine Derivatives. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie. 159, 442–451.

A neurodegeneratív kórképek alapvető problémája az idegsejtek súlyos károsodása, s következőképpen funkciójuk részleges vagy teljes elvesztése. A huszadik század orvostudományának egyik nagy vívmánya a molekuláris genetika alkalmazása a diagnosztikában. A huszonegyedik században pedig valószínűleg a génsebészeti és géntechnológiai eljárások terápiás alkalmazási lehetőségei fognak tágabb teret kapni.

A kutatásokat az alábbi források támogatták: ETT 010/2003, Bio-00100/2002 O.M., és NKTH 08/2004.

Kulcsszavak: *neurodegeneráció, excitotoxicitás, mitokondriális funkciózavar, szabad gyök, neuroprotektív, gliasejt funkció*

Manfredi, Giovanni – Beal, M. Flint (2000): The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. Brain Pathology. 10, 462–72.

Magyar Kálmán – Vizi E. Sz. – Ecsery Z. – Knoll J. (1967): Comparative Pharmacological Analysis of the Optical Isomers of Phenyl-isopropyl-methyl-propylamine (E-250). Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae. 32, 377–387.

Prasad, Kedar N. – Cole, W. C. – Hovland, A. R. – Prasad, K. C. – Nahreini, P. – Kumar, B. – Edwards-Prasad, J. – Andreatta, C. P. (1999): Multiple Antioxidants in the Prevention and Treatment of Neurodegenerative Disease: Analysis of Biologic Rationale. Current Opinion in Neurology. 12, 761–770.

Rego, A. Cristina – Oliveira, Catarina R. (2003): Mitochondrial Dysfunction and Reactive Oxygen Species in Excitotoxicity and Apoptosis: Implications for the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. Neurochemical Research. 28, 1563–74.

Sas Katalin – Csete K. – Váradi P. – Vécsei L. – Papp J. Gy. (1998): Az idegrendszeri excitotoxinok patológiai és klinikai jelentősége I. Lege Artis Medicinæ. 8, 406–421.

Sas Katalin – Csete K. – Váradi P. – Vécsei L. – Papp J. Gy. (1998): Az idegrendszeri excitotoxinok patológiai és klinikai jelentősége II. Lege Artis Medicinæ. 8, 494–502.

Browne, Susan E. – Beal, M. Flint (2004): The Energetics of Huntington's Disease. Neurochemical Research. 29, 531–46.

Vécsei László – Dibó Gy. – Kiss Cs. (1998): Neurotoxins and Neurodegenerative Disorders. Neurotoxicology. 19, 511–514.