

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 27.06.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 25.09.2017

© Akademia Medycyny

Czy istnieje neuroregeneracja w ośrodkowym układzie nerwowym?

Is there neuroregeneration in the central nervous system?

Jacek M. Kwiecień^{1,2}

¹ Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

² Katedra Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska



Streszczenie

Warunki pozwalające na odrost aksonów neuronalnych nie są wystarczająco poznane i neuroregeneracja w leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie jest dostępna poza fazą eksperymentalną. Istnieje wiele teorii omawiających poszczególne etapy odbudowy struktur OUN, jednak żadna z nich nie została uznana za przyjętą metodę leczenia. Celem tej pracy jest przedstawienie własnych poglądów na procesy neuroregeneracji w OUN w oparciu o eksperymentalne badania własne. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 432-435.*

Słowa kluczowe: neuroregeneracja, uszkodzenie rdzenia kręgowego, mielina, kwas kynureninowy

Abstract

Conditions allowing for re-growth of neuronal axons are insufficiently understood therefore neuroregeneration is not available as an effective therapy for diseases of the central nervous system (CNS) beyond experimental phase. There are a number of hypotheses dealing with neuroregeneration but thus far none is used for effective treatments. In this paper I discuss conditions required for regeneration based on my experiments using a rat model of spinal cord injury. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 432-435.*

Keywords: neuroregeneration, spinal cord injury, myelin, kynurenic acid

Wstęp

Terminem neuroregeneracji określa się odbudowę komórek nerwowych, włącznie z odrostem długich wyrostków aksonowych w OUN, zniszczonych w wyniku urazu lub innego procesu patologicznego [1]. Uszkodzenie struktur OUN najczęściej obserwuje się u chorych po urazie mózgu lub rdzenia kręgowego, udarze niedokrwiennym oraz krwotocznym, jak również w wyniku chorób związanych z ubytkiem i degeneracją komórek OUN. Uważa się, że procesy odbudowy struktur nerwowych zależą od warunków pozwalających albo hamujących neuroregenerację

związanych z interakcjami pomiędzy specyficznymi białkami mieliny, takimi jak Nogo; MAG (myelin associated glycoprotein), OMgp (oligodendrocyte myelin glycoprotein) z elementami przestrzeni międzykomórkowej wytwarzanymi w procesie astrogliozy [2-11]. Badania doświadczalne wykazały, że wytwarzany w trakcie astrogliozy siarczan chondroityny oraz heparyny silnie hamują odrost aksonów po przecięciu rdzenia kręgowego [8-10]. Ostatnie trzy dekady badań nie dały jednak odpowiedzi pozwalającej określić dokładne mechanizmy odbudowy komórek OUN, tak istotnych dla leczenia uszkodzenia rdzenia kręgowego

i mózgu. Dlatego też dokładne zrozumienie mechanizmów uszkodzenia pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów neuroregeneracji.

Uszkodzenie OUN

Mechanizmy uszkodzenia OUN nie są wystarczająco poznane. Liczne badania wykazały, że jedną z przyczyn masywnego uszkodzenia OUN jest indukowany urazem proces zapalny, który niszczy nie tylko uszkodzone komórki, lecz także odległe struktury w OUN [12-14]. Co więcej, proces ten ma charakter długotrwały, co może mieć hamujący wpływ na odrost aksonów w OUN. Można zatem przypuszczać, że zahamowanie procesu zapalnego może ułatwić procesy neuroregeneracji, co pozytywnie wpłynie na końcowy wynik leczenia [14,15]. Potwierdzeniem tej hipotezy wydają się być badania eksperymentalne, w których wykazano odrost aksonów u szczurów LES - Long Evans Shaker rats, pozbawionych mieliny [16-19], u których następuje szybka redukcja i wyeliminowanie procesu zapalnego w uszkodzonym rdzeniu kręgowym [20]. Badania *in vivo* na szczurach LES wykazały ponadto, że brak mieliny pozwala na neoplastyczność w nieuszkodzonym rdzeniu i na odrost aksonów w przeciętym rdzeniu [17,20,21]. Uszkodzenie końcowej struktury OUN, *filum terminale*, u szczura stanowi etyczny i elegancki model uszkodzenia OUN, gdzie dwa tygodnie po urazie komórki ependymy pochodzące z kanału centralnego aktywnie otoczyły odrastające aksony w miejscu uszkodzenia, kierując je do komórek ependymy w tylnej części kanału centralnego *filum terminale* [22]. Odrastanie aksonów odbywało się jedynie w obrębie podstawy komórek ependymy kanału centralnego. Proces ten pozwolił na odrost aksonów z prędkością powyżej 2 mm na dzień. Odróst przeciętych aksonów jest więc możliwy, jednak wymaga nie tylko zahamowania indukowanego uszkodzonej mieliny procesu zapalnego, lecz także obecności „pomostu” komórkowego, po którym mogłyby odrastać aksony. Analizy histologiczne i ultrastrukturalne wykazały, że wszczepienie spłotu naczyniówkowego z komory czwartej szczura normalnego, z mielina w miejsce uszkodzenia istoty białej rdzenia spełnia warunki takiego pomostu [20]. W 3 dni po zmiążdżeniu kolumny grzbietowej u szczura LES, miejsce uszkodzenia wypełniały fragmenty nabłonka ependymy, krwinki czerwone, makrofagi oraz liczne komórki nekrotyczne. Po 7 dniach od urazu miejsce uszkodzenia przekształciło się w jamę wypełnioną płynem bez

komórek zapalnych i nekrotycznych, ale zawierającym małe grupy komórek ependymy, które otaczały liczne aksony. Nie zanotowano przy tym niezwiązanych z aksonami komórek ependymy oraz aksonów bez komórek ependymy. W tkance rdzenia z tyłu jamy, stwierdzono obecność licznych, istotnie powiększonych aksonów wypełnionych organellami takimi jak: mitochondria, pęcherzyki, mikrotubule oraz miokrofilamenty [20]. Struktury te zostały określone jako nieregenerujące się przez jamę uszkodzenia aksony. Co ciekawe, komórki ependymy z odrastającymi aksonami zostały przyciągnięta do obrębu jamy już w dwa tygodnie po urazie. Tkanka ta zawierała liczne aksony z komórkami ependymy. Podobne zmiany obserwowano w 4 tygodniu po urazie. W 8 tygodniu po urazie zanotowano istotne zmiany. W nowej, zregenerowanej istocie białej, komórki ependymy zostały zastąpione przez astrocyty oraz oligodendrocyty, które wytworzyły osłonki mielinowe. Interpretacja tworzenia osłonek mielinowych dookoła odrastających aksonów nie ma oparcia na poprzednich podobnych badaniach, bo one nie istnieją. Z badań nad embriologicznym rozwojem OUN wiadomo, że aksony otrzymują osłonki mielinowe dopiero po osiągnięciu całkowitej długości i wytworzeniu połączeń synaptycznych. Można zatem uważać, że aksony w powyższym eksperymencie odrosły 4-5 cm od miejsca zmiążdżenia do tylnego pnia mózgu w okresie 8 tygodni. Utworzenie jamy w miejscu urazu istotnie uniemożliwiło regenerację aksonów. Wszczepienie spłotu naczyniowego działało jako pomost i pozwoliło na odrośnięcie aksonów w poprzek jamy i dalej w dogłowej istocie białej bezmielinowego szczura LES [16,17,20]. Pobranie spłotu naczyniówkowego z komory czwartej nie jest jednak bezpieczną procedurą przyżyciową. Dlatego też trwają poszukiwania nad innymi materiałami mogącymi stanowić pomosty do neuroregeneracji aksonów. Wszczepienie materiału obcego lub innych komórek nie jest jednak proste ze względu na nasilone procesy zapalne w pourazowym OUN, które szybko i skutecznie zniszczą wspomniany materiał, hamując możliwości regeneracyjne [16]. Dlatego uszkodzony rdzeń szczura LES, gdzie po urazie odczyn zapalny jest szybko wyeliminowany, jest doskonałym modelem na przetestowanie potencjalnych materiałów [16]. Materiał taki powinien być płynny lub półpłynny, nie powinien indukować odczynu zapalnego, powinien być miękki i porowaty oraz podatny na wniknięcie regenerujących się aksonów.

Ze względu na to, że czynniki związane z mieliną mają działanie hamujące na odrost przeciętych aksonów, można założyć, że po ich przedostaniu się przez jamę uszkodzenia z pomocą odpowiedniego pomostu, dalszy odrost byłby zahamowany w istocie białej z mieliną. Ostatnie badania przyniosły rozwiązanie tego ważnego problemu. Podoponowy wlew bardzo wysokiego stężenia kwasu kynureninowego (KYNA) przez tydzień spowodował masywne uszkodzenie i utratę mieliny bez wywołania stanu zapalnego i bez uszkodzenia aksonów [23]. Wysokie stężenie KYNA w CSF osłabia funkcję oligodendrocytów [21] i związany z tym rozległy ubytek mieliny. Efekt ten jest zależny od stężenia KYNA w CSF [23]. Dalsze badania mają za zadanie stwierdzić czy: (1) ubytek mieliny w obecności wysokiego stężenia KYNA doprowadzi do plastyczności aksonów i do ich regeneracji w uszkodzonej istocie białej, (2) oligodendrocyty odzyskają zdolność tworzenia osłonek mieliny po upływie czasu po podaniu KYNA.

Wiele dodatkowych badań będzie wymagało opracowania metod leczniczych prowadzących do

neuroregeneracji po urazie OUN. W obliczu badań i odkryć diskutowanych powyżej można jednak założyć, że warunki do odrostu aksonów to:

1. zahamowanie i wyeliminowanie odczynu zapalnego po urazie,
2. wszczepienie odpowiedniego pomostu w jamę uszkodzenia,
3. usunięcie mieliny w strukturach istoty białej, gdzie odrost aksonów jest pożądanym.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jacek M. Kwiecień

Department of Pathology and Molecular Medicine

Faculty of Health Sciences

McMaster University, Room HSC-1U22D

1280 Main Street West;

Hamilton, Ontario, CANADA L9S 4K1

☎ 905 525 9140, ext. 22827

✉ kwiecien@mcmaster.ca

Piśmiennictwo

1. Rosochowicz TW, Wrotek S, Kozak W. Axonal regeneration inhibitors: emerging therapeutic options. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(4):527-32.
2. Caroni P, Schwab ME. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron.* 1988;1:85-96.
3. Grandpre T, Nakamura F, Vartanian T, et al. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature.* 2000;403:439-44.
4. Prinjha R, Moore SE, Vinson M, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans. *Nature.* 2000;403:383-4.
5. Fournier AE, Gould GC, Liu BP, Strittmatter SM. Truncated soluble Nogo receptor binds Nogo-66 and blocks inhibition of axon growth by myelin. *J Neurosci.* 2002;22(20):8876-83.
6. McKerracher L, David S, Jackson DL, et al. Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor on neurite growth. *Neuron.* 1994;13:805-11.
7. Cad D, Qiu J, Cao Z, et al. Neuronal cyclic AMP controls the developmental loss in ability of axons to regenerate. *J Neurosci.* 2001;21:4731-9.
8. Huang JK, Phillips GR, Roth AD, et al. Glial membranes at the node of Ranvier prevent neurite outgrowth. *Science.* 2005;310:1813-7.
9. Carulli D, Laabs T, Geller HM, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans in neural development and regeneration. *Curr Opin Neurobiol.* 2005;15:252.
10. Morgenstern DA, Asher RA, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans in the CNS injury response. *Prog Brain Res.* 2002;137:313-32.
11. Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:146-56.
12. Chang HT. Subacute spinal cord contusion: few lymphocytes and many macrophages. *Spinal Cord.* 2007;45:174-82.
13. Oakden W, Kwiecień JM, O'Reilly MA, Dabrowski W, Whyne C, Finkelstein J i wsp. Quantitative MRI of a non-surgical model of cervical spinal cord injury in the rat. *NMR Biomed.* 2015;28:925-36.
14. Kwiecień JM, Jarosz B, Machova-Urdzikova L, Rola R, Dabrowski W. Subdural infusion of dexamethasone inhibits leukomyelitis after acute spinal cord injury in a rat model. *Folia Neuropathol.* 2015;53:41-51.
15. Kwiecień JM, Jarosz B, Oakden W, Klapac M, Stanisz GJ, Delaney KH i wsp. An in vivo model of anti-inflammatory activity of subdural dexamethasone following the spinal cord injury. *Pol J Neurol Neurosurg.* 2016;50:7-15.

16. Kwiecien JM. Tissue reaction to acellular implants in the acute spinal cord injury in the dysmyelinated rat. In: *Advances in Medicine and Biology*. Vol.99. Editor Berhardt LV. Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY. 2016; pp. 111-123.
17. Kwiecien JM. Cellular compensatory mechanisms in the CNS of dysmyelinated rats. *Comp Med*. 2010;60:205-17.
18. Kwiecien JM, O'Connor LT, Goetz BD, Delaney KH, Fletch AL, Duncan ID. Morphological and morphometric studies of the dysmyelinating mutant, the Long Evans shaker rat. *J Neurocytol*. 1998;27:581-91.
19. O'Connor LT, Goetz BD, Kwiecien JM, Delaney KH, Fletch AL, Duncan ID. Insertion of a retrotransposon into the myelin basic protein gene causes CNS dysmyelination in the Long Evans shaker (LES) rat. *J Neurosci*. 1999;19:3404-13.
20. Kwiecien JM. Cellular mechanisms of white matter regeneration in adult dysmyelinated rat model. *Folia Neuropathol*. 2013;51:189-202.
21. Langner E, Lemieszek LM, Kwiecień JM, Rajtar G, Rzeski W, Turski WA. Kynurenate induces impairment of oligodendrocyte viability – on the role of glutamatergic mechanisms. *Neurochem Res*. 2016 Jul 21. doi:10.1007/s11064-016-2009-7.
22. Kwiecien JM, Avram R. Long distance axonal regeneration in the filum terminale of adult rats is regulated by ependymal cells. *J Neurotrauma*. 2008;25:196-204.
23. Dabrowski W, Kwiecien JM, Rola R, Klapiec M, Stanisiz GJ, Kotlinska-Hasiec E i wsp. Prolonged subdural infusion of kynurenic acid is associated with dose-dependent myelin damage in the rat spinal cord. *PLoS ONE*. 2015;12:10 (11):e0142598. doi: 10.1371/journal.pone.0142598