

Funkcje astrocytów w patogenezie niektórych chorób ośrodkowego układu nerwowego

Zakład Histologii i Embriologii Instytutu Anatomii Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Summary

Functions of astrocytes in the pathogenesis of certain diseases of the central nervous system

On the basis data from literature, the role of astrocytes in the pathogenesis of certain diseases of the central nervous system in humans and in animals has been described. The role of astrocytes in phagocytosis, reparation of damages and their immunoregulatory function in the central nervous system have been emphasized.

Astrocyty stanowią jeden z typów komórek glejowych, występujących w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Morfologicznie są one komórkami gwiaździstymi, wyposażonymi w liczne wypustki, które często kończą się na naczyniach krwionośnych. Stanowią one około 1/4 objętości OUN ssaków (15, 28). Są bardzo aktywne metabolicznie i zapewniają odpowiednie środowisko neuronom. Spełniają funkcję podporową dla neuronów, uczestniczą w utrzymaniu homeostazy jonów potasowych w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, regulują przepływ jonów wapnia, są włączone w metabolizm niektórych neurotransmiterów jak GABA (kwas gamma-amino-masłowy) i glutaminian (7, 8, 13, 14, 21).

Astrocyty posiadają receptory dla różnych neurotransmiterów i neuromodulatorów, które wpływają na ich funkcje metaboliczne. Stąd też w obszarach OUN bogatszych w określone transmittery astrocyty posiadają wyraźnie więcej odpowiadających im receptorów. Obecność tych receptorów umożliwia wzajemne oddziaływanie między neuronami i astrocytami, a regionalne różnice w gęstości miejsc receptorowych mogą wpływać na specjalizację astrocytów (1, 4, 16, 17, 18, 20, 30, 31, 33).

W ostatnim dziesięcioleciu pojawiły się doniesienia wskazujące na rolę, jaką odgrywają astrocyty w patogenezie niektórych chorób OUN ludzi i zwierząt.

Jednym z ciężkich schorzeń neurodegeneracyjnych jest zwyrodnienie gąbczaste OUN. Występuje ono szczególnie często u dzieci jako choroba wrodzona. Towarzyszy jej powiększenie mózgu, brak dojrzałości psycho-motorycznej, osłabienie, a następnie utrata wzroku i słuchu. Opisano również podobne zwyrodnienie u szceniąt labradorów w kilka miesięcy po urodzeniu. Histopatologicznie zmiany w obrębie OUN cechowały się wakuolizacją osłonek mielinowych włókien nerwowych, namnożeniem, wakuolizacją oraz obrzękiem astrocytów. Mitochondria tych astrocytów wykazywały obrzmiałe i zgrubiałe grzebienie oraz gęstą i ziarnistą macierz mitochondrialną. Mogło to być przyczyną zaburzeń aktywności enzymów mitochondrialnych włączonych w oksydacyjną fosforylację. Sugeruje się również zaburzenie aktywności błonowego enzymu ATP-azy (adenozynotrójfosfatazy zależ-

nej od jonów K^+ , Na^+) i jako następstwo uszkodzenie systemu transportującego jony. Może to z kolei prowadzić do zaburzenia homeostazy płynnej i elektrolitowej dając obrzęk astrocytów. Neurony, aksony i inne typy gleju nie wykazywały zmian, a zatem astrocyty mogą odgrywać pierwszorzędową rolę w patogenezie tego schorzenia (34).

Podobne zmiany w OUN obserwowano w chorobie Mareka u młodych ptaków. W białej substancji prądkowia i mózdzku obecne były wakuole wewnątrz osłonek mielinowych, a astrocyty tych obszarów swoimi wypustkami wpuklały się do zwakuolizowanych osłonek. Zawierały one podobne wakuole w wypustkach i w cytoplazmie ciał komórkowych, co sugeruje, że mogą być włączone w usuwanie wewnątrzmielinowych obrzęków (19).

Choroba Aleksandra u dzieci, której patogeneza nie jest dobrze poznana, histopatologicznie wyraża się obecnością wokół naczyń krwionośnych, w sąsiedztwie wodociągu mózgu, w podoponowych obszarach pnia mózgu i w białej substancji mózdzku i rdzenia kręgowego, nagromadzonej włókniko-podobnej substancji zwanej włóknami Rosenthala. Podobne zmiany opisano u młodych psów terierów szkockich. W zmienionych obszarach obserwowano proliferację astrocytów z nadmiernie obfitą cytoplazmą, w obrębie której nagromadzone były osmofilne ziarnistości. Uważa się, że astrocyty w patogenezie tej choroby odgrywają główną rolę. Zakłada się, że genetycznie uwarunkowane zaburzenia metaboliczne astrocytów mogą być przyczyną tworzenia włókien Rosenthala (5, 29).

Lipofuscynoza jest neurodegeneracyjną chorobą dzieci, owiec, bydła i psów różnych ras. Największe zmiany histopatologiczne występują w korze mózdzku, mniejsze w korze mózgu i rdzeniu kręgowym. W korze mózdzku obserwowano obumieranie neuronów gruszkowatych (Purkinjego) w pewnych obszarach, inne zawierały liczne wtręty lipofuscyny. Neuronom tym towarzyszyły makrofagi i astrocyty wypełnione ziarnami lipofuscyny. Uważa się, że patogeneza tego schorzenia jest wynikiem błędnego metabolizmu kwasów tłuszczowych. Przyczyną tego ma być zmieniona aktywność genu odpowiedzialnego za aktywność enzymu (ów) regulującego metabolizm kwasów tłuszczowych. Obecność ziarnistości lipofuscyny nie tylko w makrofagach, lecz również w astrocytach, przemawia za ich funkcją fagocytarną (6).

Dziedzicznym zaburzeniem metabolicznym spowodowanym niedostatkami enzymu syntetazy argininobursztynianowej cyklu mocznikowego jest cytrulinemia. Zaburzenie to występuje szczególnie u dzieci tuż po urodzeniu. Analog tego schorzenia stwierdzono także u nowo narodzonych cieląt rasy fryzyjskiej. W obydwu przypadkach podniesiony był ponad 200-krotnie poziom aminokwasu cytruliny w osoczu krwi. Patologicznie występuje obrzęk mózgu z różnym stopniem zwyrodnienia gąbczasteo i obrzęk oraz wakuolizacja astro-

cytów. Patogeneza tego schorzenia jest słabo poznana, jednak zmiany w astrocytach pozwalają sądzić o ich włączeniu w patogenezę cytrulinemii (12).

Badania morfologiczne na mózgach ludzkich w przypadkach marskości wątroby wykazały powiększenie jąder astrocytów. Zmiany te mogły być odpowiedzią na zaburzenia metaboliczne komórek wątrobowych. U pacjentów z marskością wątroby stężenie amoniaku we krwi było wysokie i wywierało najprawdopodobniej toksyczny wpływ na OUN. Podobne zmiany obserwowano w doświadczeniach na zwierzętach karmionych paszą bogatą w amoniak (35). Powiększenie jąder astrocytów może świadczyć o detoksykacyjnej roli tych komórek przez wykorzystanie amoniaku do syntezy glutaminy w astrocytach (2). Glutamina uwalniana z astrocytów może być wychwytywana przez neurony glutamatergiczne, w których jest metabolizowana do glutaminy (14).

Wirus nosówki powoduje postępującą chorobę neurologiczną, która może być ostra, podostra lub chroniczna. Przebieg choroby i zaatakowane obszary OUN są zależne od typu wirusa. W zależności od tego może dochodzić do zróżnicowanych uszkodzeń tkanki nerwowej, jak ostre zapalenie mózgu i uszkodzenie substancji szarej, względnie też podostre lub chroniczne zapalenie mózgu, w których zmielinizowane obszary są bardziej atakowane niż substancja szara. W badaniach przy użyciu hodowli astrocytów z mózgu psów, które zakażono różnymi typami wirusa zaobserwowano między innymi, że również astrocyty są docelowymi komórkami dla wirusa. W zależności od typu wirusa stwierdzano różny stopień zakażenia astrocytów. Zainfekowane astrocyty tworzyły zespół i wykazywały wtępy wirusa w cytoplazmie, a mimo to przeżywały długi okres czasu w hodowli. Rola astrocytów w przebiegu nosówki nie jest poznana, uważa się jednak, że mogą one brać w jakimś stopniu udział w przebiegu choroby (22).

Wirus choroby Borna, chorobotwórczy głównie dla koni i owiec, może być doświadczalnie przeniesiony także na inne gatunki, m.in. na ptaki i naczelnne. U zakażonych doświadczalnie szczurów wirus powoduje zmiany w OUN, przy czym choroba może mieć przebieg ostry lub chroniczny. Postać ostra charakteryzuje się zmianami zapalnymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, a chroniczna liżą neuronów, która jest wynikiem namnażania wirusa w tych komórkach. W postaci chronicznej obserwuje się namnażanie wirusa również w astrocytach i w komórkach Schwanna (rodzaj gleju obwodowego). Obydwa rodzaje komórek ulegają wtórnej infekcji wirusem po jego uwolnieniu ze zdegenerowanych neuronów. Mechanizm, poprzez który komórki gleju są włączone w patogenezę choroby, nie jest znany (3).

Nie określono też roli astrocytów w przebiegu choroby Augeszyckiego u psów, zakażonych wirusem drogą alimentarną przez karmienie tzw. odpadkami pochodzącymi od chorych świń. Histopatologicznie wykazano zmiany zapalne w mózgu i obecność kwasochłonnych wtęptów w jądrach neuronów i astrocytów (11).

Scrapie – kłusowa choroba owiec i kóz jest chorobą zakaźną, postępującą powolnie i powodującą zmiany w OUN. Czynnikiem patogennym jest replikacyjna forma białka o charakterze sialoglikoproteidu, zwana prionem (32). W scrapie białko-prion jest przekształcane w nienormalną izoformę, która skupia się we włókna amyloidu w parenchymie mózgu. Prawidłowa izoforma białka-prionu gromadzona jest w neuronach.

Choroba Alzheimerera, występująca u ludzi, nie jest chorobą zakaźną i najprawdopodobniej powodowana jest anomaliami genetycznymi. W obydwu tych chorobach, mimo różnych czynników patogennych, pojawiają się liczne płytki i włókna w różnych obszarach mózgu, utworzone z amyloidowego białka beta, wywierającego w większym nagromadzeniu wpływ neurotoksyczny (27). Przyczynia się to do wakuolizacji neuronów, zmniejszenia ich ilości, dystrofii aksonów i dendrytów, a także powoduje astrocytozę (rozplę astrocytów) (9). W obydwu przypadkach w astrocytach wzrasta ilość apolipoproteiny E i katepsyny D-enzymu hydrolizującego peptydy. Wzrost ten jest wynikiem ekspresji odpowiednich genów w astrocytach. Sądzi się, że zwiększona produkcja apolipoproteiny E służyć może naprawie uszkodzeń w OUN dostarczając lipidów dla biosyntezy błon. Wzrost ilości katepsyny D może być odpowiedzią astrocytów na osadzanie się nienormalnych agregatów białek w postaci płytek i włókien mających wpływ neurotoksyczny. Astrocytoza zatem wskazywałaby na funkcję naprawczą w obydwu przypadkach chorobowych (10, 14).

Astrocytom przypisuje się również funkcję immunoregulacyjną w OUN. Opisano ją na podstawie przypadków inwazji świdrowców – *Trypanosoma brucei gambiense* i *Trypanosoma brucei rhodesiense* u ludzi i na modelu zakażonych myszy. Pasożyty w późnym stanie trypanosomatozy wywołują śpiączkę powodowaną lokalizowaniem się ich w parenchymie mózgu. Na modelu myszy wykazano, że pasożyty mogą wnikać do mózgowia z płynu mózgowo-rdzeniowego, przez spłot naczyńkowy lub przez niekompletną bądź przejściowo nieszczelną barierę krew-mózg. Bariere tę tworzą komórki śródbłonna naczyń włosowatych, ich błona podstawna i stopki wypustek astrocytów obecne na zewnętrznej powierzchni tych naczyń. Obecność pasożytów w parenchymie mózgowia powoduje stan zapalny rozprzestrzeniający się wzdłuż naczyń krwionośnych w postaci „mankietów”, zawierających limfocyty (głównie B), komórki plazmatyczne i komórki morularne. W obszarach tych występuje proliferacja astrocytów i mikrogleju. Podczas przebiegu choroby nie stwierdzono uszkodzeń neuronów. Zogniskowanie reakcji zapalnych do obszarów przynaczyniowych przypisuje się astrocytom, które mogą być komórkami immunoregulatorowymi i których aktywacja prowadzi do produkcji i uwalniania substancji modyfikujących odpowiedź immunologiczną. Sądzi się, że astrocyty współdziałają z limfocytami T. Aktywowane limfocyty T przechodzą przez barierę krew-mózg i wchodzą w interakcję z astrocytami przez uwalnianie różnych mediatorów między innymi γ -interferonu. Interferon indukuje astrocyty do syntezy i ekspresji na ich błonie antygenów klasy II głównego kompleksu zgodności tkankowej (II-MHC) i w ten sposób stają się one komórkami prezentującymi antygen (y). Aktywowane limfocyty T produkują cytokiny, które podtrzymują proliferację limfocytów, astrocytów i mikrogleju oraz indukują namnażanie i transformację limfocytów B do plazmocytów tj. komórek wytwarzających przeciwciała. Astrocyty jako komórki prezentujące antygen mogą obniżać reakcje immunologiczne w OUN. Mogą produkować rozmaite cytokiny oraz prostaglandyny (PGD₂ i PGE₂). Prostaglandyny działają supresyjnie na proliferację limfocytów T. Zdolność astrocytów do produkcji prostaglandyn jako substancji immunosupresyjnych ogranicza odpowiedź immunologiczną do „mankietów” przynaczyniowych (23, 24, 25, 26).

Przytoczone dane wskazują na fakt, że astrocyty jako jeden z typów gleju, są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania neuronów. Zapewniają one poprzez swoją metaboliczną

aktywność i współdziałanie z neuronami odpowiednie mikrośrodowisko dla neuronów w warunkach fizjologicznych, a w stanach chorobowych w różny sposób uczestniczyć mogą w naprawieniu uszkodzeń OUN.

Piśmiennictwo

1. Bal-Klara A., Kaluza J.: Post. Biol. Kom. 17, 71, 1990.
2. Brasileiro-Filho G., Guimaraes R. C., Pittella J. E. H.: Acta Neuropathol. 77, 582, 1989.
3. Carbone K. M., Moench T. R., Lipkin W. I.: J. Neuropathol. Exp. Neur. 50, 205, 1991.
4. Cholewińska A. J., Wilkin G. P.: J. Neurochem. 51, 1626, 1988.
5. Cox N. R., Kwapien R. P., Sorjonen D. C., Braund K. G.: Acta Neuropathol. (Berl.) 71, 163, 1986.
6. Cummings J. F., de Lahunta A., Riis R. C., Loew E. R.: Prog. Vet. Neurol. 1, 301, 1990.
7. D'Amelio F., Eng L. F., Gibbs M. A.: Glia 3, 335, 1990.
8. Deroniche A., Frotscher M.: Brain Res. 552, 346, 1991.
9. Diedrich J., Wietgreffe S., Zupancic M., Staskus K., Retzel E., Haase A. T., Race R.: Microb. Pathog. 2, 435, 1987.
10. Diedrich J. F., Minnigan H., Carp R. L., Whitaker J. N., Race R., Frey H. W., Haase A. T.: J. Virol. 65, 4759, 1991.
11. Fagan J. G.: Ir. Vet. J. 43, 126, 1990.
12. Harper P. A. W., Healy P. J., Dennis J. A.: Am. J. Pathol. 135, 1213, 1989.
13. Hertz L.: Regulatory Mechanisms of Neuron to Vessel communication in the Brain 33, 271, 1989.
14. Hertz L.: Brain Res. Rev. 14, 335, 1989.
15. Hertz L.: Int. Pediatrics 6, 202, 1991.
16. Hösl L., Hösl E., Uhr M., Briotta G. D.: Neurosci. Lett. 79, 108, 1987.
17. Hösl L., Hösl E.: Glial Cell Receptors, Raven Press Ltd. New York 77, 1988.
18. Jaworska-Adamu J., Cybulska R., Wawrzyniak-Gacek A.: Post. Biol. Kom. 20, 355, 1993.
19. Kornegay J. N., Gorgacz E. J.: Acta Neuropathol. (Berl.) 75, 597, 1988.
20. Mentlein R., Buchholz C., Krisch B.: Cell Tissue Res. 262, 431, 1990.
21. Miyake T., Kitamura T.: Brain Res. 586, 53, 1992.
22. Pearce-Kelling S., Mitchell W. J., Summers B. A., Appel M. J. G.: Microb. Pathog. 8, 71, 1990.
23. Pentreath V. W.: Parasitology Today 5, 215, 1989.
24. Pentreath V. W., Rees K., Owolabi O. A., Philip K. A., Doua F.: Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 84, 795, 1990.
25. Pentreath V. W.: Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 85, 145, 1991.
26. Pentreath V. W., Owolabi O. A., Doua F.: Ann. trop. Med. Parasitol. 86, 29, 1992.
27. Selkoe D. J.: Świat Nauki 1, 38, 1992.
28. Smith G. M., Miller R. H.: Brain Res. 543, 111, 1991.
29. Sorjonen D. C., Cox N. R., Kwapien R. P.: JAVMA 190, 1004, 1987.
30. Subbarao K. V., Hertz L.: Brain Res. 527, 346, 1990.
31. Subbarao K. V., Hertz L.: J. Neurosci. 28, 399, 1991.
32. Wawrzkiwicz J., Wawrzkiwicz K.: Medycyna Wet. 48, 483, 1992.
33. Whitaker-Azmitia P. M., Murphy R., Azmitia E. C.: Brain Res. 528, 155, 1990.
34. Zachary J. F., O'Brien D. P.: Vet. Pathol. 22, 561, 1985.
35. Zamora A. J., Cavanagh J. B., Kyu M. H.: J. Neurol. Sci. 18, 25, 1973.

Adres autora: prof. dr hab. Regina Cybulska, ul. Skautów 3/15, 20-055 Lublin

EDWARD KOMAR, TOMASZ WOJNOWSKI, IRENEUSZ BALICKI

Leczenie operacyjne asynchronicznego wzrostu kości przedramienia u psów

Katedra i Klinika Chirurgii Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Głęboka 30a, 20-934 Lublin

Summary

Surgical treatment of asynchronous growth of radius and ulna in dogs

Eight cases of asynchronous growth of antebrachial bones were surgically treated in dogs. In the early stage of the disease osteotomy of ulna was done, while in advanced cases osteoectomy of the radial bone was performed. Stabilizer of the Zespol-type was used to stabilize 11 legs after operation. In all cases good union of the operated bones and reconstruction of a long-axis, as well as significant improvement in leg movement, were obtained. The results point to a high efficacy of the Zespol-method in the treatment of asynchronous growth of antebrachial bones in dogs.

Zaburzona osteogeneza chrząstek wzrostu obydwu nasad kości promieniowej i/lub nasady dalszej kości łokciowej, nawet przy zachowanej elastyczności połączeń kości, może spowodować ich asynchroniczny wzrost (AWKP). Pojęcie to obejmuje zespół objawów, z których głównymi są: deformacja długiej osi kończyny w okolicy nasady dalszej kości promieniowej i nadgarstka, skrócenie przedramienia, nadwichnięcie stawu łokciowego oraz kulawizna i niechęć do ruchu (2, 4,

5, 7, 8, 11, 12, 13, 14). AWKP może być spowodowany różnymi przyczynami. Już sam układ dwóch kości tworzących przedramię stwarza możliwość zaburzenia ich synchronicznego wzrostu, co z reguły prowadzi do skrzywienia długiej osi kończyny. Dystalna nasada kości promieniowej w 50-80% odpowiedzialna jest za wzrost kości promieniowej na długość. W odniesieniu do kości łokciowej jej wzrost w części obwodowej od stawu łokciowego w 100% odbywa się dzięki aktywności nasady dalszej (75-85% całkowitej długości) (1, 2, 4, 5, 13).

Do deformacji przedramienia najczęściej dochodzi u psów dużych ras (o długich kończynach) i w tych przypadkach jest ona najsilniej wyrażona. AWKP rozwija się wraz ze wzrostem zwierzęcia i z reguły ujawnia między 3 a 8 miesiącem życia. Stwierdzono ścisłą korelację pomiędzy nasileniem rozwoju choroby (wielkością deformacji) a potencjałem wzrostu i wiekiem psa, w którym zmiany zaczęły się ujawniać (5, 13, 14).

Najczęstszą przyczyną zapoczątkowującą rozwój AWKP jest uraz wywołujący uszkodzenie nasady i związane z tym zamknięcie się jej płytki wzrostu, a także usztywnienie połączeń między kośćmi. Nasada dalsza kości łokciowej ze względu na swój stożkowy kształt jest szczególnie narażona i podatna na uszkodzenie. Deformacja ujawnia się jednak dopiero