

Eksperymentalny lek odwraca skutki starzenia się i urazów mózgu

3 grudnia 2020

Zaledwie kilka dawek eksperymentalnego leku wystarczy, by u myszy odwrócić związane z wiekiem ubytki pamięci oraz przywrócić elastyczność mózgu, informują naukowcy z Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco. Dotychczasowe badania wykazały, że środek o nazwie ISRIB przywraca funkcje pamięciowe wiele miesięcy po urazowym uszkodzeniu mózgu, odwraca zaburzenia poznawcze w zespole Downa, zapobiega utracie słuchu spowodowanej hałasem, pomaga w leczeniu niektórych typów nowotworów prostaty, a nawet zwiększa funkcje poznawcze u zdrowych zwierząt.

[Na łamach pisma „eLife”](#) ukazały się właśnie wyniki kolejnych badań nad ISRIB. Ich autorzy donoszą, że lek bardzo szybko przywraca starym myszom zdolności poznawcze młodych zwierząt. Jednocześnie dochodzi do odmłodzenia mózgu i komórek odpornościowych, co może wyjaśniać obserwowane zjawisko.

„Błyskawiczne działanie ISRIB pokazuje, że znaczna część związanej z wiekiem utraty funkcji poznawczych może być powodowana przez odwracalną fizjologiczną „blokadę”, a nie przez nieodwracalną degenerację” – mówi profesor Susanna Rosi z wydziałów Neurochirurgii, Terapii Fizycznej i Rehabilitacji UC San Francisco.

„Dane te sugerują, że – w przeciwieństwie do powszechnie przyjętej opinii – mózg nie traci na stałe zdolności poznawczych, ale są one w jakiś sposób blokowane przez czynniki wpływające na komórki. Nasze badania nad ISRIB pokazują, że istnieje sposób zatrzymania działania tych czynników i odzyskanie zdolności poznawczych, które z czasem

stawały się coraz bardziej niedostępne” – dodaje profesor Peter Walter z Wydziału Biochemii i Biofizyki. Walter to wybitny naukowiec, wielokrotnie nagradzany za swoje prace nad reakcją komórek na stres. To właśnie w jego laboratorium w 2013 roku został odkryty ISRIB.

ISRIB działa poprzez ponowne uruchomienie w komórkach całej maszyny odpowiedzialnej za produkcję białek. Zostaje ona z wiekiem zablokowana przez mechanizm zwany zintegrowaną odpowiedzią na stres (integrated stress response – ISR). Nazwa ISRIB pochodzi od ISR InhiBitor.

Mechanizm ISR zwykle odpowiada za wykrywanie problemów z produkcją białek, co może być sygnałem, że komórka uległa infekcji lub doszło w niej do pojawienia się mutacji genetycznych prowadzących do rozwoju nowotworu. W takim przypadku ISR blokuje zdolność wytwarzania białek przez komórkę. To niezwykle ważny mechanizm służący do obrony organizmu przed niewłaściwie działającymi komórkami.

Walter i jego zespół odkryli, że jeśli w tkance mózgowej ISR „zatnie się” w pozycji „włączony”, to może to prowadzić do poważnych problemów, gdyż komórki tracą zdolność do normalnego funkcjonowania.

Podczas swoich niedawnych badań Walter i Rosi wykazali, że u myszy po urazowym uszkodzeniu mózgu dochodzi do chronicznej aktywacji ISR, co prowadzi do utraty zdolności poznawczych i zaburzeń zachowania, a po podaniu ISRIB mechanizm ISR zaczyna działać prawidłowo, co bardzo szybko doprowadza do odzyskania normalnego funkcjonowania mózgu.

„Obserwowaliśmy, jak ISRIB przywraca funkcje poznawcze u zwierząt z urazowym uszkodzeniem mózgu, które w wielu aspektach przypomina spadek zdolności poznawczych związany z wiekiem. Zaczęliśmy się więc zastanawiać, czy lek ten może odwrócić skutki starzenia się. To był kolejny logiczny krok” – mówi Rosi, która jest dyrektorem ds. badań neurologicznych w

UCSF Brain and Spinal Injury Center.

Do badań zaangażowano naukowców z laboratorium Rosi. Na czele grupy badawczej stała Karen Krukowski. W ramach eksperymentu włożone do basenu z wodą myszy widziały wystającą z wody platformę, na którą musiały wejść, by wydostać się z wody. Po sesji treningowej poziom wody podnoszono tak, że platforma nad nią nie wystawała, a do wody dodano barwnik, by platformy nie było widać. Myszy musiały więc zapamiętać, gdzie znajduje się platforma, na której mogą bezpiecznie stanąć. Zadanie takie jest zwykle trudne do wykonania dla starszych zwierząt, które mają problemy z zapamiętaniem położenia platformy.

Okazało się jednak, że starsze myszy, którym podczas trzydniowej sesji treningowej podawano niewielkie ilości ISRIB, radziły sobie z zadaniem równie dobrze, jak młode myszy, i znacznie lepiej niż myszy w tym samym wieku, którym leku nie podawano.

Chcąc zrozumieć, jak ISRIB działa, naukowcy podali myszom pojedynczą dawkę, a następnie przebadali aktywność i anatomię komórek hipokampu, regionu, który odgrywa kluczową rolę w uczeniu się i zapamiętywaniu. Okazało się, że powszechnie występujące sygnatury starzenia się neuronów zniknęły dosłownie w ciągu jednej nocy, połączenia komórek pomiędzy sobą wzmocniły się, a komórki odzyskały zdolność do tworzenia stabilnych połączeń.

Naukowcy wciąż badają, w jaki sposób ISR zakłóca procesy poznawcze u starzejących się myszy oraz u myszy z różnymi problemami neurologicznymi oraz sprawdzają, jak długo trwają dobroczynne skutki podawania ISRIB.

Dotychczas zauważyli, że ISRIB zmienia też sposób funkcjonowania limfocytów T, które również z wiekiem coraz gorzej funkcjonują. To zaś może sugerować inną ścieżkę działania leku oraz może mieć znaczenie dla leczenia wielu różnych chorób związanych z pojawianiem się stanu zapalnego i

gorszym funkcjonowaniem układu odpornościowego, od Alzheimera po cukrzycę.

Można by się zastanawiać, czy zakłócanie pracy tak ważnego mechanizmu obrony komórkowej jak ISR jest bezpieczne. Bardzo dobrą wiadomością jest fakt, że dotychczas nie zauważono żadnych skutków ubocznych stosowania ISRIB. Profesor Walter mówi, że mogą być dwie przyczyny. Po pierwsze, wystarczy zaledwie kilka dawek ISRIB, by zresetować stan chronicznej aktywacji ISR do stanu normalnego, po którym to resecie ISR nadal funkcjonuje prawidłowo, chroniąc komórki przed problemami.

Po drugie, ISRIB nie działa gdy zostaje podany komórkom, w których włączona jest najpotężniejsza z form ISR – chroniąca np. przed bardzo agresywną infekcją wirusową. „To brzmi niemal zbyt dobrze, by było prawdą, ale wydaje się, że ISRIB daje nam możliwość idealnego manipulowania ISR” – mówi Walter.

Autorstwo: Mariusz Błoński

Na podstawie: Ucsf.edu

Źródło: KopalniaWiedzy.pl