

Neurotrofiny v klinické praxi dětského neurologa

MUDr. Miroslav Černý,
Centrum analytické a
nekonvenční medicíny,
Brno

Tak, jak přibývají nové poznatky z oblasti neurochemie a neurofyziologie, dochází ke přehodnocení našeho zjednodušeného pohledu na funkci centrálního nervového systému, a to na všech úrovních jeho činnosti. Nové poznatky o významu interneuronů, glie a fylogenetickým vývoji mozku překvapují i klinického neurologa. Představa, že činnost mozku je primárně založena na šíření akčního potenciálu axony k dendritům dalších neuronů a zpětná vazba má onu harmonizující roli, již dávno neplatí. Počet interneuronů (představují 97% všech nervových buněk) svědčí o komplexnosti těchto funkcí.

Literatura:

Kovářů H, Kovářů F. *Základy neuroimmunomodulace*. Praha: Galén, 2005.

Fišar Z a kol. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. Praha: Grada, 2009.

Ferenčík M, Rovenský J, Matĥa V, Utěšený J. *Ilustrovaný slovník imunologie a alergologie*. Druhé, přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, 2011.

Hadjiu S. The role of the neurotrophic factor BDNF in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Physiological regulating medicine* 2011;13–21.

Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease, clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702–716.

Edelman MG. *Širší než obloha (fenomenální dar vědomí)*. Praha: Paseka, 2010.

Záhadou podnětující ke zkoumání může být i skutečnost, že 16,3 miliard neuronů v mozkové kůře je v menšině oproti 69 miliardám neuronů v mozečku. Proč? Nově jsou publikovány až kacířské důkazy o buňkách glie, které jsou zapojeny do regulace nervové aktivity a do procesu učení a chování. Biologickým zázrakem se může zdát to, že náš organismus je vybaven 10^{12} antigeně specifickými receptory. Už novorozenec je proto schopen rozeznat jakoukoliv chemickou strukturu, dokonce i takovou, která na Zemi neexistuje. Membrány obecně, nejen membrány nervových buněk, jsou „v pohybu“ a jejich jednotlivé struktury (včetně receptorů) se tak dostávají v různých časových momentech do většího nebo méně intenzivního kontaktu s okolním světem, a to ukrytím receptorů do membránových jamek.

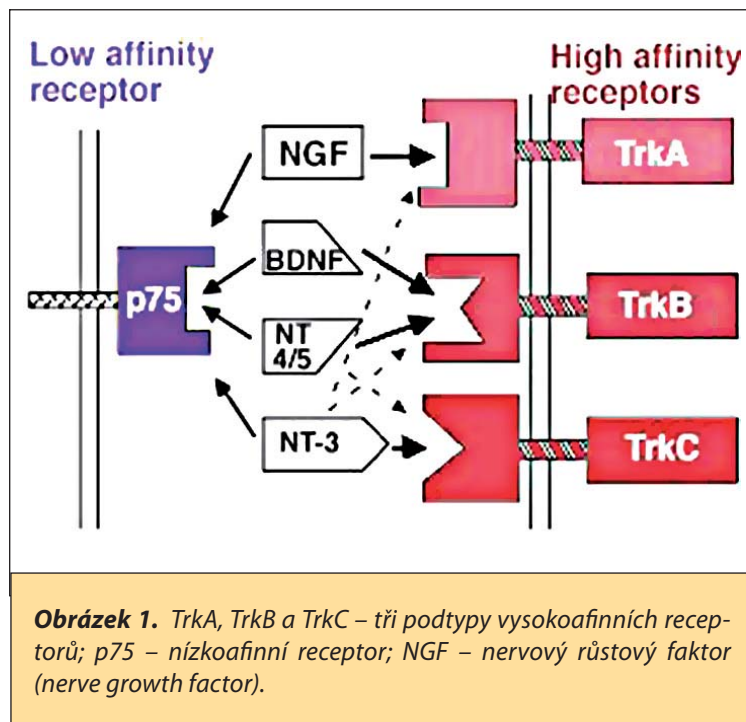
Přestože před přibližně 60 lety pozorovala Rita Levi-Montalciniová (nositelka Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství) na gangliích sympatiku kuřecích embryí závislost množství a růstu jejich nervových vláken na přítomnosti specifického nervového růstového faktoru (NGF – nerve growth factor), je možné terapeutické využití **neurotrofinů** ve fázi klinického výzkumu.

Neurotrofiny a jejich účinek

Neurotrofiny jsou endogenní peptidové růstové faktory, které ovlivňují růst, diferenciaci a přežívání neuronů i glie. Mechanismus účinku je podmíněn jejich uvolněním z denzních váček do mezibuněčného prostoru (mechanismus kontrolující výlev neurotrofických faktorů není plně objasněn). V důsledku toho dochází k aktivaci specifických receptorů na plazmatické membráně téže buňky (apokrinní působení) nebo okolních buněk (parakrinní působení). Jednotlivé mozkové buňky jsou

citlivé na různé neurotrofiny a některé z nich působí pouze v určitých vývojových obdobích mozku. Neurotrofiny účinkují regulací jednak vysokoafinních receptorových tyrosinkináz (TrkA, TrkB a TrkC), jednak prostřednictvím nízkoafinního receptoru p75 (**obrázek 1**).

systému podporuje přežití, diferenciaci a proces tvorby výrůstků u různých typů neuronů. Místo jeho působení jsou sensorické neurony na periférii, motorické neurony kůry a hippokampální neurony, noradrenergní, dopaminergní a serotonergní neurony mozkového kme-



Obrázek 1. TrkA, TrkB a TrkC – tři podtypy vysokoafinních receptorů; p75 – nízkoafinní receptor; NGF – nervový růstový faktor (nerve growth factor).

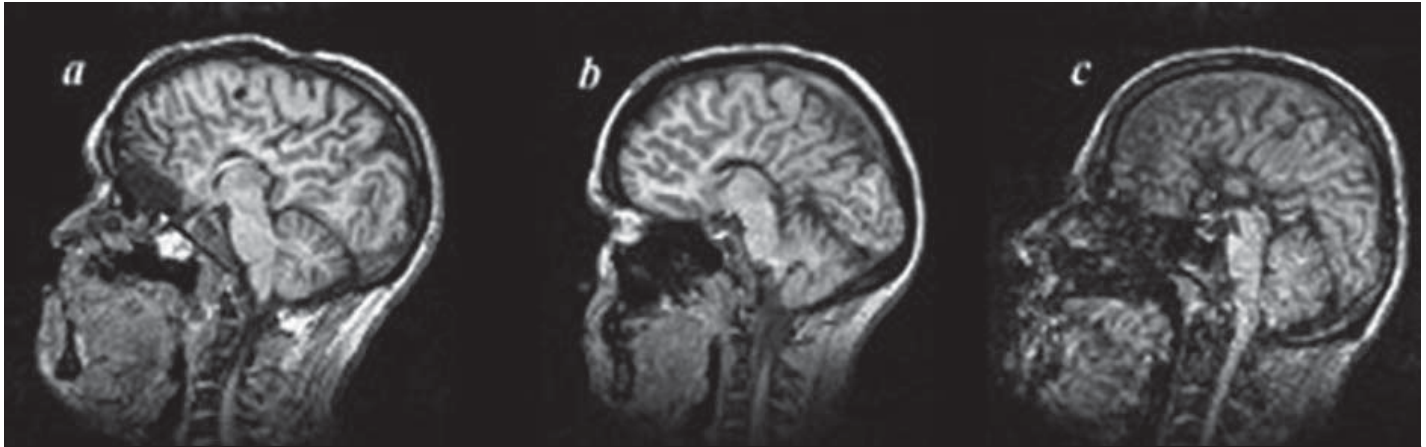
Do rodiny neurotrofinů patří:

- **mozkový růstový faktor (NGF – nerve growth factor);**
- **mozkový neurotrofinní faktor (BDNF – brain-derived neurotrophic factor);**
- **neurotrofin-3 (NT-3);**
- **neurotrofin-4 (NT-4, také známý jako neurotrofin-4/5).**

Všechny čtyři neurotrofické faktory sdílejí stejný signalizační mechanismus.

Místo tvorby a funkce jmenovaných neurotrofinů je jistým zjednodušením. Citované údaje nicméně vycházejí z poznatků vyplývajících z výzkumných studií. Například BDNF v centrálním nervovém

ne a zraková kůra. Významnou roli sehrává při maturaci nevyzrálých neuronů. Přestože je většina nervových buněk formována prenatálně, část mozku dospělého jedince je schopna (v procesu neurogeneze) podnítit růst nových neuronů z neurálních kmenových buněk. Změny v koncentraci (snížení) BDNF byly pozorovány při depresi (léčba antidepressivy naopak zvyšuje jeho expresi), epilepsii, bipolární poruše a některých degenerativních onemocněních CNS (Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc). BDNF je nízkomolekulární (14kDa) a dokáže prostoupit přes hematoencefalickou bariéru. NGF je přítomen v neuronech sympatiku a sensorických neuronech (i trigeminu) a rovněž v neuronech hippokampálních.



Obrázek 2. Agenesis corpus callosum (u jiného pacienta).

NT3 a NT4 jsou odpovědné za přežívání senzoryckých neuronů na periférii, motorických neuronů kůry a hippokampálních neuronů a dále propriorecepčních neuronů ganglií zadních kořenů míšních. NT4 je produkován v kosterním svalstvu a jeho tvorba závisí na svalové aktivitě. Lze shrnout, že nervové růstové faktory se významně podílejí na funkční neuroplasticitě a strukturální plasticitě mozku (sprouting – pučení axonů a neuritů), neurogenezi, buněčné odolnosti a přežívání nervových buněk (inhibiči kaskád buněčné smrti). Některé neurotransmitery jimi mohou být stimulovány.

Léčebné využití neurotrofinů

Využití terapeutického potenciálu neurotrofinů k léčbě neurologických onemocnění je stále ve výzkumné fázi pro komplexnost a tím i složitost celé problematiky. Například u Alzheimerovy nemoci se zkoumá účinek uvolnění nervových růstových faktorů prostřednictvím ovlivnění Trk receptorů nízkomolekulárními látkami, stimulací nikotinových receptorů atd. V klinické praxi podávání selegilinu skutečně vede k uvolnění nervových růstových faktorů.

V privátní praxi v Brně (MUDr. Miroslav Černý) probíhá v současné době sledování účinku podávání neurotrofinů v nízkých dávkách (přípravky fyziologické regulační medicíny) u dětí i dospělých s neurologickým postižením. Aktivované nízké dávky neurotrofinů mají účinek regulační, který bychom mohli označit jako biologicko-stimulační ve smyslu nanomedicíny. Takto aplikovaná fyziologická regulace je prostá nežádoucích účinků a umožňuje aplikovat nervové růstové faktory i v dětském věku.

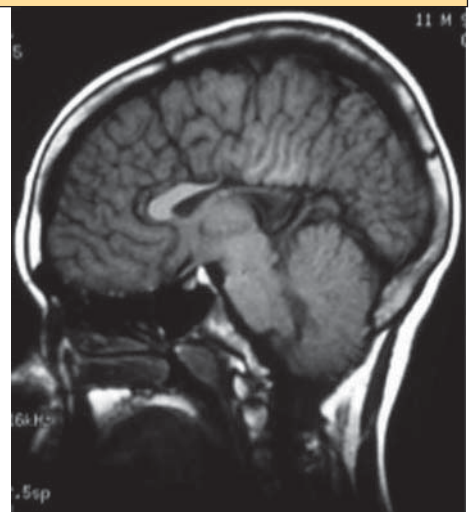
Tím se rozšiřuje škála onemocnění, která jsou nervovými růstovými faktory ovlivnitelná. Uvedené skutečnosti je možné doložit jednou z kazuistik sledovaných nemocných.

Kazuistika

Chlapec, nyní čtyřletý, navštěvuje ordinaci od jednoho roku věku. Narodil se ve 31. týdnu těhotenství po císařském řezu starším rodičům. Porodní hmotnost měl 1 250 gramů. Byly přítomny perinatální asfyxie (32 dní oxygenoterapie), krvácení do nadledvin a periventrikulární leukomalacie. V neurologickém obraze dominoval centrální hypotonický syndrom. Při následných vyšetřeních bylo verifikováno hypoplastické corpus callosum (**obrázek 2**) a prominence mozečkových tonzil do foramen magnum occipitale, tzv. Arnoldův-Chiariho syndrom (**obrázek 3**). Dále byla přítomna výrazná kraniofaciální abnormita.

Při dalších vyšetřeních v průběhu sledování dítěte byl diagnostikován Ehlersův-Danlosův syndrom (vrozená laxita ligament), byla zjišťována značná retardace psychického vývoje, byly nalezeny některé ortopedické abnormity v utváření obratlů atd. Chlapec měl intenzivní rehabilitační péči ze strany rodičů (Vojtova technika), absolvoval opakovaně pobyty v rehabilitačních zařízeních s matkou.

K význačnějšímu posunu, zejména na úrovni motoriky (hrubé i jemné), došlo po užívání nervových růstových faktorů, doporučených při opakovaných návštěvách ordinace. Nejdříve chlapec užíval Guna-BDNF, následně Guna-Awareness (obsahující BDNF, NT-3 a NT-4) a dále MD-Neural injekce (i k ovlivnění laxity ligament). Dostatečně vy-



Obrázek 3. Pro Arnoldův-Chiari ho-syndrom je charakteristická prominence mozečkových tonzil do foramen magnum occipitale.

povídající je sdělení matky, která pozoruje, že po aplikaci čtyř injekcí udělal pokrok jednak v motorice - ujde sám asi pět kroků od jednoho rodiče k druhému – a rovněž v psychice. Více spolupracuje např. při svlékání nejen sebe sama před koupáním, ale i všech panenek ve školce atd. Z neurologického pohledu se ovšem jedná o účinek celé prodělané léčebné kúry. Aktuálně je dítě schopné samostatné bipedální lokomoce, dochází k rozvoji sociálního kontaktu s okolím. Přetrvává centrální hypotonický syndrom, jistou roli na sníženém svalovém napětí má i vrozená laxita ligament. Do jaké míry dojde i k posunu rozvoje intelektuálních schopností, je těžké odhadnout. Hypoplastické corpus callosum může mentální rozvoj brzdit ve smyslu diskonekce (špatného zapojení) mozkových hemisfér.