

Ewelina Bucior, Magdalena Konopko, Halina Sienkiewicz-Jarosz

Received: 10.07.2019

Accepted: 18.07.2019

Published: 31.07.2019

## Choroba Parkinsona – rola przewodu pokarmowego w patogenezie

### Parkinson's disease – the role of the digestive tract in pathogenesis

I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Halina Sienkiewicz-Jarosz, I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-679 Warszawa, tel.: +48 22 458 25 48, e-mail: jarosz@ipin.edu.pl

#### Streszczenie

Choroba Parkinsona jest częstą chorobą neurodegeneracyjną, w której dochodzi do agregacji złożeń  $\alpha$ -synukleiny w mózgowiu, a zwłaszcza w istocie czarnej. Wyniki wielu badań wskazują, że proces ten może się rozpoczynać w opuszcze węchowej i jelitowym układzie nerwowym, z następowym szerzeniem się poprzez nerw błędny i drogę węchową, aż do dalszych obszarów mózgu – i to na wiele lat przed wystąpieniem objawów ruchowych. Skutkuje to prawdopodobnie dużo wcześniejszym pojawianiem się zaburzeń pozaruchowych, takich jak zaparcia czy hiposmia. Zapalenie jelit w przebiegu choroby Parkinsona może prowadzić do ich zwiększonej przepuszczalności, określanej mianem zespołu przesiąkliwego jelita. Dochodzi wówczas do translokacji bakteryjnej i prawdopodobnie zapoczątkowania akumulacji  $\alpha$ -synukleiny w jelitowym układzie nerwowym. Ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę na wpływ wzajemnych interakcji między ośrodkowym układem nerwowym a jelitami, co doprowadziło do powstania określenia osi jelitowo-mózgowej (*gut-brain axis*), w której uczestniczą czynniki neuronalne, endokrynne oraz immunologiczne. Zwiększona ekspresja cytokin prozapalnych w jelitach, obecna glejowa reakcja jelitowa czy występowanie złożeń  $\alpha$ -synukleiny w jelitowym układzie nerwowym to tylko niektóre dowody na udział przewodu pokarmowego w patogenezie choroby Parkinsona. Ekspozycja środowiskowa odgrywa kluczową rolę w formowaniu składu oraz funkcjonowaniu mikrobiomu jelitowego i może się przyczyniać do podatności na choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona. W związku z tym mikrobiom jelitowy w ostatnich latach staje się potencjalnym celem w postępowaniu protekcyjnym.

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona, mikrobiom jelitowy, oś jelitowo-mózgowa, jelitowy układ nerwowy

#### Abstract

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease in which  $\alpha$ -synuclein deposits are aggregated in the brain, especially in the substantia nigra. Many studies indicate that this process may begin in the olfactory bulb and the enteric nervous system, and then spread through the vagus nerve and the olfactory route to further areas of the brain, many years before the onset of motor symptoms. This probably results in a much earlier occurrence of non-motor disorders, such as constipation or hyposmia. Intestinal inflammation in Parkinson's disease may lead to increased intestinal permeability, referred to as leaky gut syndrome, which leads to microbial translocation and might trigger accumulation of  $\alpha$ -synuclein in the enteric nervous system. Recently, more attention is paid to the influence of mutual interactions between the central nervous system and the intestines, which led to the definition of the gut-brain axis, involving neuronal, endocrine and immunological factors. Increased expression of proinflammatory cytokines in the intestines, glial intestinal reaction or the presence of  $\alpha$ -synuclein deposits in the enteric nervous system are just some of the evidence for gastrointestinal involvement in the pathogenesis of Parkinson's disease. Environmental exposure plays a key role in the formation of the composition and functioning of the intestinal microbiome and may increase susceptibility to neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease. Therefore, the intestinal microbiome in Parkinson's disease has recently become a potential target in preventive strategies.

**Keywords:** Parkinson's disease, gut microbiota, gut-brain axis, enteric nervous system

## WSTĘP

Neuropatologiczną cechą choroby Parkinsona (ChP) jest obecność agregatów  $\alpha$ -synukleiny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Agregaty  $\alpha$ -synukleiny znajdują się również w tkance nerwowej zlokalizowanej poza OUN – zarówno w jelitowym układzie nerwowym (*enteric nervous system*, ENS), jak i w modulowanym przez niego układzie autonomicznym. Najprawdopodobniej może to odpowiadać za objawy pozaruchowe w ChP (Garcia-Ruiz *et al.*, 2014). W badaniach neuropatologicznych w ChP stwierdza się obecność wtrętów cytoplazmatycznych, zwanych ciałami Lewy'ego (*Lewy bodies*, LB), w jądrach neuronów istoty czarnej. LB, które są markerem neuropatologicznym choroby, składają się głównie z  $\alpha$ -synukleiny – niskocząsteczkowego białka cytozolowego. Jej właściwości zależą od konformacji, jaką przyjmuje, oraz stopnia agregacji. Pierwszym etapem powstawania neurotoksycznych złożeń  $\alpha$ -synukleiny jest przyjęcie przez nią struktury tzw. beta-kartki oraz powstanie rozpuszczalnych oligomerów ze zdolnością do dalszej agregacji i tworzenia nierozpuszczalnych złożeń odkładanych w postaci LB. Agregacja  $\alpha$ -synukleiny może ulec nasileniu pod wpływem stresu oksydacyjnego oraz mutacji. Wiele badań wskazuje, że zaburzenia prawidłowej struktury  $\alpha$ -synukleiny mają istotne znaczenie nie tylko w patogenezie ChP, lecz także w postaci choroby Alzheimera z ciałami Lewy'ego, zaniku wieloukładowym, otępieniu z ciałami Lewy'ego oraz innych chorobach neurodegeneracyjnych – zbiorczo nazywanych synukleinopatiami. Dowodem kluczowej roli  $\alpha$ -synukleiny w patogenezie ChP było odkrycie mutacji punktowych A30P, A30T, A53T w dziedzicznej postaci tej choroby (Krüger *et al.*, 1998).

### OBJAWY Z PRZEWODU POKARMOWEGO W PRZEBIEGU CHOROBY PARKINSONA

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego wraz z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi oraz moczowo-płciowymi zaliczane są do zaburzeń autonomicznych, czyli objawów pozaruchowych ChP. Uważa się, że występują one u większości chorych, jednak ich nasilenie może być różne – od łagodnych do bardzo nasilonych, pogarszających przebieg choroby oraz jakość życia. Etiologia tych zaburzeń nie jest jasna. Prawdopodobnie wiąże się ona ze zwyrodnieniem autonomicznych neuronów OUN (jądra autonomiczne podwzgórza i pnia mózgu) i obwodowego układu nerwowego (zwoje współczulne, sploty nerwowe serca i błony śluzowej jelita), co potwierdza obecność w tych strukturach LB charakterystycznych dla neurodegeneracji w ChP. Zaburzenia gastroenterologiczne występują we wszystkich stadiach ChP u około 30% pacjentów (Perez-Pardo *et al.*, 2017). Najczęściej są to zaparcia (8–70%), ślinotok (10–84%), zaburzenia połykania (9–82%) oraz gastropareza (70–100%) (Gołąb-Janowska *et al.*, 2011). Zaparcia stanowią konsekwencję upośledzonej motoryki przewodu

pokarmowego i nasilają się wraz ze zmniejszeniem ilości spożywanych płynów i pokarmów. Występują częściej u osób starszych, chorujących dłużej i z większym zaawansowaniem choroby, leczonych wysokimi dawkami L-dopy. Pomimo intensywnych badań dokładna etiologia zaparcia oraz rola osi jelitowo-mózgowej w ich etiologii pozostaje nieznana (Karbowniczek *et al.*, 2018).

Ślinotok związany jest ze wzmożoną stymulacją cholinergiczną, jak również obniżoną aktywnością mięśni przełyku i dysfagią. Istotnie częściej występuje u osób z większym zaawansowaniem choroby. Subkliniczna dysfagia może być objawem prodromalnym ChP. Niektóre badania wskazują, że nasilenie dysfagii koreluje ze stadium choroby, natomiast pozostaje bez związku z czasem jej trwania. Badanie wideofluoroskopowe, które charakteryzuje się dużą czułością, wykazuje, że różne fazy połykania są zaburzone nawet u 100% chorych z ChP, jednak najczęściej dotyczy to pacjentów z ciężką bradykinezją oraz nasiloną sztywnością (Potulska *et al.*, 2003). Gastropareza, czyli opóźnienie opróżniania żołądka, odgrywa istotną rolę w powstawaniu fluktuacji ruchowych w ChP, zaburzając farmakokinetykę leków przeciwparkinsonowskich.

### JELITOWY UKŁAD NERWOWY

ENS – nazywany potocznie „mózgiem jelitowym” – uczestniczy w regulacji aktywności przewodu pokarmowego, na którą wpływa bezpośrednio poprzez przekazywanie impulsów nerwowych do mięśni, naczyń, gruczołów wydzielniczych i błony śluzowej. Nie budzi wątpliwości fakt, że mózg reguluje funkcje jelit, natomiast ostatnio zwrócono uwagę na odwrotny kierunek zależności: procesy zachodzące w obrębie jelit oraz mikrobiom jelitowy mogą wywierać wpływ na funkcje OUN. Neurologiczna kontrola przewodu pokarmowego opiera się na dwukierunkowej komunikacji między OUN a ENS, czyli funkcji tzw. osi jelitowo-mózgowej, a zaangażowane są w nią czynniki neuronalne, endokrynne oraz immunologiczne.

Do mechanizmów neuronalnych zaliczyć możemy ENS z wieloma neurotransmiterami i neuromodulatorami, włączając w to serotoninę, acetylocholinę i kortykoliberynę, która m.in. według Gareau i wsp. (2007) bierze udział w zwiększaniu przepuszczalności bariery jelitowej pod wpływem stresu. Do endokrynnych czynników regulujących oś jelitowo-mózgową należy m.in. kortyzol, którego wydzielanie pod wpływem stresu jest regulowane przez oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową. Moduluje on wydzielanie cytokin oraz wpływa na skład i funkcje mikrobioty, czyli jelitowej flory bakteryjnej. Wykazano, że bakterie jelitowe mogą także bezpośrednio oddziaływać na układ immunologiczny, m.in. przez obniżanie stężenia cytokin prozapalnych – czynnika martwicy nowotworów-alfa (*tumour necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), interleukiny-6 (IL-6) – oraz modulowanie stężenia cytokin przeciwzapalnych, np. interleukiny-10 (IL-10). Wyzwalana przez bezpośrednią komunikację między

układem immunologicznym a ENS odpowiedź sekrecyjna i motoryczna przewodu pokarmowego zależy od swoistych antygenów, m.in. pokarmu i toksyn bakteryjnych (Ciesielczyk i Thor, 2013).

Żywność wysokoprzetworzona zawiera konserwanty oraz nieorganiczne mikrocząsteczki, które z lipopolisacharydami ścian bakteryjnych tworzą kompleksy o właściwościach antygenowych, modulujących miejscową i układową odpowiedź immunologiczną.

Ściana jelit składa się z czterech warstw: błony śluzowej, błony podśluzowej, warstwy mięśniowej oraz błony surowiczej. Układ autonomiczny, zaangażowany w patofizjologię ChP, moduluje zawarty w ścianie jelit ich własny wewnętrzny ENS. Unerwienie autonomiczne (niezależne od świadomości) obejmuje komponenty współczulne, przywspółczulne, enteryczne. Obwodowe zakończenia nerwowe są umiejscowione w poszczególnych warstwach ściany przewodu pokarmowego: włókna współczulne w błonie surowiczej i mięśniowej, a włókna przywspółczulne w obrębie błony śluzowej.

ENS tworzą spłoty Meissnera (podśluzówkowe), regulujące czynności wydzielnicze komórek błony śluzowej i śluzówkowy przepływ krwi, oraz spłoty Auerbacha (śródmięśniowe), które kontrolują motorykę mięśni gładkich.

Neurony spłotów jelitowych otoczone są komórkami glijowymi, które m.in. integrują wzorce ruchowe przewodu pokarmowego, wydzielanie gruczołów trawiennych, a także wydzielanie śluzu i soku jelitowego. W regulacji tych procesów ENS współdziała z układem immunologicznym jelita (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT), który zapewnia silną miejscową ochronę błony śluzowej jelita. Na ryc. 1 przedstawiamy prawdopodobny schemat szerzenia się zmian od przewodu pokarmowego do mózgu w przebiegu ChP.

### HISTOPATOLOGICZNE ZMIANY W OBRĘBIE PRZEWODU POKARMOWEGO U PACJENTÓW Z CHOROBA POKARMOWEGO

Badania pośmiertne osób z ChP wykazały obecność agregatów  $\alpha$ -synukleiny w ENS. Potwierdziło to teorię, że nagromadzenie  $\alpha$ -synukleiny nie ogranicza się jedynie do neuronów dopaminergicznych w mózgu, a patologiczne złoże  $\alpha$ -synukleiny w przewodzie pokarmowym są obecne również u osób w fazie prodromalnej ChP. Poniżej znajduje się podsumowanie patologii przewodu pokarmowego pacjentów z ChP, które były stwierdzane w badaniach histopatologicznych jelit *postmortem*, biopsji jelita oraz kolektomii.

W badaniach grupy Wakabayashiego i wsp. (1990) w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną opisano obecność wtrętów LB w śródmięśniowych i podśluzówkowych spłotach nerwowych; w największej liczbie znajdowały się one w dystalnej części przełyku u pacjentów z dysfagią w przebiegu ChP. Braak i wsp. (2003) zaproponowali wzorzec szerzenia się patologicznych zmian chorobowych na

Czynnik zapalny inicjujący odpowiedź immunologiczną w jelicie  
(np. zanieczyszczenia)



Zwiększona odpowiedź immunologiczna wpływa na skład mikrobioty jelitowej, wzrost przepuszczalności jelit i wzrost ekspresji  $\alpha$ -synukleiny w jelicie



Przewlekłe zapalenie jelit sprzyja zapaleniu ogólnoustrojowemu, które zwiększa przepuszczalność bariery krew–mózg oraz transmisję  $\alpha$ -synukleiny z jelita do mózgu poprzez nerw błędny



Zapalenie ogólnoustrojowe, w tym jelit, i agregaty  $\alpha$ -synukleiny w mózgu sprzyjają zapaleniu w obrębie OUN



Zmiany neurodegeneracyjne w przebiegu ChP

Ryc. 1. Model patogenetyczny połączenia przewodu pokarmowego z ChP

podstawie rozprzestrzeniania się złożeń  $\alpha$ -synukleiny od struktur obwodowych do centralnego układu nerwowego. Czynnikiem wyzwalającym proces patologiczny miałyby być inwazja „wirusów neurotropowych” na wrażliwe struktury nerwowe, tj. nabłonek węchowy oraz ENS (Anselmi *et al.*, 2018).

Wiek jest głównym czynnikiem ryzyka ChP – wraz z nim osłabiają się fizykalne oraz immunologiczne bariery chroniące przed negatywnym wpływem środowiskowym. W 2006 roku Braak i wsp. przebadali 5 pacjentów z potwierdzoną ChP, używając przeciwciał przeciwko  $\alpha$ -synukleinie (anti-Syn-1, klon 42). Reakcja zachodziła w śródmięszowym, podśluzówkowym splocie nerwowym oraz nerwach obwodowych przydanki dystalnego odcinka przełyku i żołądka u wszystkich badanych, z brakiem reakcji w grupie kontrolnej. Co ciekawe, ciężkość objawów ruchowych w ChP nie korelowała z ilością agregatów  $\alpha$ -synukleiny.

W związku ze stwierdzeniem obecności agregatów  $\alpha$ -synukleiny w ENS w badaniach *postmortem* podjęto próby znalezienia obwodowego biomarkera ChP u pacjentów żyjących. Logiczne wydawało się wykorzystanie w tym celu biopsji okrężnicy. Z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów pobierano jedynie bioptat z warstwy śluzowej, a w części przypadków również z warstwy podśluzowej. Uzyskane wyniki okazały się niespójne. W niektórych przypadkach potwierdzono większą gęstość  $\alpha$ -synukleiny w jelitach u pacjentów z ChP, nawet w fazie prodromalnej (Mrabet *et al.*, 2016; Sánchez-Ferro *et al.*, 2015), zaś w innych – zbliżoną gęstość złożeń  $\alpha$ -synukleiny u chorych

i w grupach kontrolnych (Ruffmann *et al.*, 2018; Shin *et al.*, 2017). Niewątpliwie w analizie tych wyników należy wziąć pod uwagę wiele zmiennych, takich jak czas trwania choroby, zmienne miejsce pobrania i głębokość biopsji, różny sposób obróbki czy rozmiar próbki.

Opisywano również korelację między ciężkością objawów ruchowych a obecnością złożeń  $\alpha$ -synukleiny w przewodzie pokarmowym. Lebouvier i wsp. (2010) opisali pozytywną korelację między objawami osiowymi ChP ocenianymi w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), odpowiedzią na L-dopę i ciężkością zapać z nasileniem zmian patologicznych  $\alpha$ -synukleiny w błonie podśluzowej przewodu pokarmowego. Hilton i wsp. (2014) wykazali, że obecność agregatów  $\alpha$ -synukleiny w biopsjach jelitowych jest związana z wczesnym występowaniem objawów autonomicznych, jednak inne prace tego nie potwierdziły (Chung *et al.*, 2016; Ruffmann *et al.*, 2018).

Niektórzy badacze analizowali też materiał pobierany chirurgicznie, co pozwalało na uzyskanie lepszych jakościowo preparatów, obejmujących pełną grubość ściany jelita. Wadą tej metody była niewątpliwie ocena jedynie próbek pobranych od osób z objawami chorób przewodu pokarmowego. Yan i wsp. (2018) przebadali preparaty jelit oraz żołądka, używając do tego mysich przeciwciał monoklonalnych przeciwko  $\alpha$ -synukleinie. Stwierdzili, że patologia  $\alpha$ -synukleiny jest częstsza w żołądkach pacjentów z ChP. Część badań przedstawia sprzeczne dane – identyfikują one patologię  $\alpha$ -synukleiny w warstwie podśluzowej oraz mięśniowej jelita u osób neurologicznie zdrowych, które przeszły chirurgiczną kolektomię. Punsoni i wsp. (2017) wykonali ilościową łańcuchową reakcję polimerazy w czterech grupach: chorych z ChP, w badaniach *postmortem* u chorych z rozpoznaniem ChP, w kontrolnej grupie pediatrycznej oraz kontrolnej grupie dorosłych. Choć analiza immunohistochemiczna pokazała rozlaną obecność  $\alpha$ -synukleiny we wszystkich grupach, to jej agregaty były obserwowane w zwoju śródmięśniowym u 25% pacjentów z ChP, natomiast nie stwierdzano ich w grupach kontrolnych. Ponadto wykazano ogólnie większą ekspresję  $\alpha$ -synukleiny u pacjentów z ChP w porównaniu z grupą kontrolną.

Jak dotąd naukowcy nie opracowali szeregów metod wykrywających patologię  $\alpha$ -synukleiny w przewodzie pokarmowym i pozwalających wiarygodnie różnicować osoby zdrowe od osób z ChP. Uzasadnione wydaje się jednak dalsze poszukiwanie metod ilościowych i jakościowych, które umożliwią klinicyście używanie patologii  $\alpha$ -synukleiny jako biomarkera ChP.

### JAKIE PATOFIZJOLOGICZNE ZMIANY ZACHODZĄ W PRZEWODZIE POKARMOWYM U PACJENTÓW Z CHOROBY PARKINSONA?

komórek zwojowych. Lebouvier i wsp. (2008), badając biopsaty jelitowe, nie stwierdzili różnicy pod względem liczby komórek zwojowych czy proporcji neuronów dopaminergicznych w warstwie podśluzowej między osobami z ChP a grupą kontrolną. Natomiast ich późniejsze badania (Lebouvier *et al.*, 2010) wykazały m.in. zmniejszoną ilość łańcuchów ciężkich neurofilamentów (neurofilamenty stanowią główną składową cytoszkieletu dojrzałych neuronów) u osób z obecnymi agregatami fosforylowanej  $\alpha$ -synukleiny w warstwie podśluzowej. Różne wyniki mogą być spowodowane zastosowaniem odmiennych metod analitycznych oraz różnym miejscem pobierania próbek. U tych pacjentów obecność LB była ujemnie skorelowana z liczbą neuronów i odpowiedzią na L-dopę, ale pozytywnie skorelowana z objawami osiowymi ChP i ciężkością zapać.

Sugeruje się, że w patofizjologii zapać u osób z ChP istotną rolę odgrywa autonomiczny układ nerwowy. Prawdopodobnie nie są one związane w sposób bezpośredni z utratą neuronów w ENS. Postuluje się zatem udział innych mechanizmów, w które zaangażowane mogą być komórki glejowe ENS. Pełnią one funkcję neuroprotekcijną, wspomagają nabłonkową barierę jelitową oraz regulują neurotransmisję. Jak dotąd u pacjentów z ChP dwa badania sugerują obecność w jelitach reakcji glejowej, m.in. pod postacią zwiększonej ekspresji markerów glejowych: kwaśnego białka włóknikowego gleju (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP) oraz SOX-10. Mechanizmy glejowej reakcji jelitowej w rozwoju ChP pozostają jednak niejasne.

Forsyth i wsp. (2011) stwierdzili, że zapalenie jelit w przebiegu ChP może prowadzić do ich zwiększonej przepuszczalności, określanej mianem zespołu przesiąkliwego jelita (*leaky gut syndrome*), w którym dochodzi do translokacji bakteryjnej i prawdopodobnie zapoczątkowania akumulacji  $\alpha$ -synukleiny w ENS. Ponadto w badaniach u pacjentów z ChP stwierdzono zwiększone wydalanie z moczem sukralozy (pochodna sacharozy) w porównaniu z grupą kontrolną, co może być dowodem na zwiększenie przepuszczalności jelitowej. Integralność bariery jelitowej zapewniają ściśle połączenia między komórkami nabłonkowymi jelita, tzw. ściśle złącza (*tight junctions*). Są to kompleksy wielobiałkowe zbudowane m.in. z kładyn i okładyn. Jako białka przezbłonowe kontaktują one cytozol z proteinami *zonula occludens* (ZO), które z kolei łączą się z cytoszkieletem komórek nabłonka jelitowego. Clairembault i wsp. (2015) zbadali morfologię bariery nabłonkowej jelit, zwracając szczególną uwagę właśnie na białka związane ze ścisłymi połączeniami (okładyna wraz z peryferyjnym białkiem, ZO-1), które mogą służyć jako markery uszkodzenia bariery nabłonkowej. Stwierdzili, że pacjenci z ChP mają niższy poziom ekspresji okładyny oraz nieregularne rozmieszczenie innych białek ścisłego połączenia. Te obserwacje dostarczają kolejnych dowodów na wzrost przepuszczalności jelit oraz obecność łagodnych zmian zapalnych u pacjentów z ChP.

Ogólnoustrojowa reakcja zapalna może zaburzać kontrolę neurologiczną osi jelitowo-mózgowej, która moduluje współdziałanie autonomicznego układu nerwowego z ENS oraz GALT. W związku z tym coraz częściej sugeruje się genetyczny związek ChP z nieswoistymi zapaleniami jelit. Stwierdzono na przykład, że geny *NOD2* i *LRK2*, które biorą udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej (regulują rozpoznawanie bakterii i ich produktów), są również związane z ChP (Hui *et al.*, 2018).

Mimo że wyniki badań na temat mechanizmów genetycznych, epigenetycznych oraz łączących procesy zapalne z neurodegeneracyjnymi mają charakter niejednoznaczny, celowe wydaje się prowadzenie dalszych badań nad opracowaniem strategii spowalniania procesu neurodegeneracyjnego w przebiegu ChP.

### ZMODYFIKOWANY MIKROBIOM JELITOWY U PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA

Już wcześniej, przed hipotezą Braaka (2003), istniały dość silne dowody na rolę czynników egzogennych w etiologii idiopatycznej ChP. Dobrym przykładem jest zapalenie mózgu von Economo z objawami pozapiramidowymi, w którym infekcja zapoczątkowuje reakcję autoimmunologiczną skutkującą uszkodzeniem zwojów podstawy. Klasyczny przykład stanowi również wpływ toksyny o nazwie 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (*1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*, MPTP), której efekty zaobserwowano na przełomie lat 70. i 80. XX wieku wśród nowojorskiej populacji osób uzależnionych od produkowanej domową metodą heroiny. MPTP jest związkiem lipofilowym łatwo przechodzącym do mózgu, w którym jest przekształcany do 1-metylo-4-fenylpyridinium (*1-methyl-4-phenylpyridinium*, MPP+). MPP+ wnika do komórek dopaminergicznych i upośledza funkcje mitochondriów. Powyższe obserwacje skierowały uwagę na czynniki środowiskowe w patomechanizmie ChP. Dziś wiadomo już, że odgrywają one rolę wraz z predyspozycjami genetycznymi. Istnieje wiele przykładów wpływu czynników środowiskowych na rozwój ChP, a relatywnie mała częstość przypadków rodzinnych tej choroby (około 10%) podkreśla dodatkowo ten wpływ.

Większość badań epidemiologicznych z zastosowaniem różnych metod detekcji *Helicobacter pylori* [test immunoenzymatyczny (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR), badanie histopatologiczne] wskazuje na wyższe rozpowszechnienie zakażenia tą bakterią wśród pacjentów z ChP (częstość: 22% do 70%). Jak wykazały metaanalizy, zakażenie to znacząco pogarsza wynik części III skali UPDRS w stanie *on* oraz *off*, zaś po przeprowadzeniu eradykacji obserwuje się poprawę. U osób z ChP wykazano

również większy przerost bakteryjny w jelicie cienkim w porównaniu z osobami zdrowymi. Z nadmiernym przerostem bakteryjnym wiązano wzdęcia u pacjentów z ChP, natomiast tylko w jednym badaniu powiązano go z występowaniem zapań. Stwierdzono, że terapia nadmiernego przerostu bakteryjnego może mieć pozytywny wpływ na przebieg fluktuacji ruchowych, ale częstość nawrotów po 6 miesiącach wynosiła aż 43% (Chiang i Lin, 2019).

Wiadomo, że jelita człowieka są skolonizowane przez mikroorganizmy – w tym bakterie, wirusy oraz eukariota – określane mianem mikrobioty jelitowej. Mikrobiota jelitowa zdominowana jest przez bakterie należące do typów *Firmicutes* oraz *Bacteroidetes*. Kompozycja mikrobioty jelitowej podlega nieustannym zmianom w życiu człowieka i zależy m.in. od sposobu karmienia małego dziecka, diety w kolejnych latach życia, farmakoterapii (głównie antybiotyki, inhibitory pompy protonowej) oraz przebytych stanów zapalnych. Biocenoza ta jednak nieustannie dąży do zachowania homeostazy – zarówno ilościowej, jak i jakościowej.

Niektóre grupy badaczy podjęły próby określenia związku między mikroflorą jelitową a cechami klinicznymi ChP, jednak nie doprowadziło to do uzyskania jednoznacznych wyników. Jedne badania opisywały m.in. korelację zwiększonego miana bakterii *Enterobacteriaceae* z nasileniem zaburzeń chodu czy niestabilnością postawy w ChP (Scheperjans *et al.*, 2015). Inne opisywały korelację czasu trwania ChP z obfitością bakterii z rodzaju *Escherichia/Shigella* (Petrov *et al.*, 2017). Wybrane rodzaje bakterii jelitowych, w tym również mikrobiota jelita cienkiego, produkują witaminy, głównie K i z grupy B, ale też zwiększają przyswajalność składników mineralnych. Różnice w mikroflorze jelitowej u pacjentów z ChP powodują również zróżnicowanie w obrębie metabolitów jelitowych (są to krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – najczęściej kwas octowy, kwas propionowy czy kwas masłowy). Mają one wpływ na utrzymanie prawidłowej funkcji bariery jelitowej, regulację motoryki jelit oraz odpowiedź immunologiczną przez ich obwodowe oraz układowe działanie. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe kontrolują ponadto ekspresję genów – m.in. przez hamowanie deacetylazy histonowej. Ta reakcja w komórkach układu immunologicznego wpływa na wzrost ekspresji interleukiny-37 (IL-37), IL-10 czy czynnika martwicy nowotworów-beta (*tumour necrosis factor β*, TNF-β). Związane jest to również z obniżeniem poziomu cytokin zapalnych – interleukiny-8 (IL-8), IL-6, interleukiny-1-beta (IL-1β), interferonu-gamma (IFN-γ), TNF-α – oraz promowaniem różnicowania regulatorowych komórek T, wpływających na proces zapalny w jelitach.

Ciekawym zagadnieniem jest oddziaływanie leków przeciwparkinsonowskich na mikroflorę jelitową. Ostatnie badania wykazały znaczącą różnicę w mikroflorze jelitowej u pacjentów leczonych inhibitorami katechol-O-metylotransferazy (*catechol-O-methyltransferase*, COMT) i preparatami antycholinergicznymi, z dodatkowym ich

## Kluczowe dowody na udział przewodu pokarmowego w patogenezie ChP:

- obecność złożeń  $\alpha$ -synukleiny w ENS
- nadmierna przepuszczalność jelit
- obecna glejowa reakcja jelitowa
- zwiększona ekspresja cytokin prozapalnych w jelitach
- zmiany składu mikroflory jelitowej
- zakażenie *Helicobacter pylori* i przerost bakteryjny w jelicie cienkim – pogarszające ruchowe objawy ChP

Tab. 1. Podsumowanie dowodów na udział przewodu pokarmowego w patogenezie ChP

niekorzystnym wpływem na pracę przewodu pokarmowego. Natomiast preparaty karbidopa-levodopa nie miały aż tak dużego wpływu (Hill-Burns *et al.*, 2017). W tab. 1 podsumowano kluczowe dowody na udział przewodu pokarmowego w patogenezie ChP.

## PODSUMOWANIE

Ekspozycja środowiskowa odgrywa kluczową rolę w formowaniu składu oraz funkcjonowaniu mikrobiomu jelitowego i może modyfikować podatność na choroby neurodegeneracyjne, takie jak ChP. Mikroflora jelitowa oraz produkty fermentacji bakteryjnej warunkują prawidłową pracę układu pokarmowego i immunologicznego oraz są odpowiedzialne za gospodarkę metaboliczną organizmu. Ostatnie doniesienia szeroko omawiają funkcjonowanie i wzajemne powiązania osi jelitowo-mózgowej w patogenezie ChP. Istnieją dowody na to, że zmiany w mikroflorze jelitowej prowadzą do reakcji prozapalnej w jelitach. Jelito stanowi jedną z głównych barier chroniących organizm przed ekspozycją na czynniki środowiskowe. Odpowiedź zapalna i zaburzenia mikroflory jelitowej zwiększają przepuszczalność jelit i ekspozycję na endotoksyny oraz indukują agregację  $\alpha$ -synukleiny, która drogą nerwu błędnego może trafiać do OUN. Dodatkowo dochodzi do zmniejszenia szczelności bariery krew-mózg, co w połączeniu z transportem  $\alpha$ -synukleiny z jelit promuje aktywację mikrogleju i następową degenerację neuronów dopaminergicznych. To z kolei może prowadzić do zaburzeń autonomicznego układu nerwowego oraz pobudzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Prawidłowy mikrobiom ma działanie ochronne, stąd zaburzenia jego równowagi wydają się kluczowym czynnikiem ryzyka ChP. Należy pamiętać, że szeroko rozpowszechnione stosowanie antybiotyków może powodować zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego, a w długiej perspektywie – prowadzić do opisywanych wyżej zaburzeń.

Mimo coraz większej liczby dowodów wskazujących na rolę osi mózgowo-jelitowej w patogenezie ChP oraz hipotezy Braaka jest to nadal przedmiot dość licznych kontrowersji. Wiele mechanizmów działających na osi mózgi-jelito nie zostało jeszcze poznanych. Ich zrozumienie z pewnością

otworzy nam możliwości tworzenia nowych strategii terapeutycznych bazujących na mikrobiologicznej i immunologicznej patogenezie ChP.

### Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo

- Anselmi L, Bove C, Coleman FH et al.: Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat. *NPJ Parkinsons Dis* 2018; 4: 30.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.
- Braak H, de Vos RA, Bohl J et al.: Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67–72.
- Chiang HL, Lin CH: Altered gut microbiome and intestinal pathology in Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2019; 12: 67–83.
- Chung SJ, Kim J, Lee HJ et al.: Alpha-synuclein in gastric and colonic mucosa in Parkinson's disease: limited role as a biomarker. *Mov Disord* 2016; 31: 241–249.
- Ciesielczyk K, Thor PJ: Zaburzenia kontroli nerwowej przewodu pokarmowego i ból trzewny w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 67: 304–314.
- Clairembault T, Leclaire-Visonneau L, Coron E et al.: Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 12.
- Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH et al.: Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: e28032.
- Garcia-Ruiz PJ, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P: Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review... from the past. *J Neurol Sci* 2014; 338: 30–33.
- Gareau MG, Jury J, MacQueen G et al.: Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* 2007; 56: 1522–1528.
- Gołąb-Janowska M, Budzianowska A, Honczarenko K: Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona. *Ann Acad Med Stetin* 2011; 57: 11–16.
- Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT et al.: Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord* 2017; 32: 739–749.
- Hilton D, Stephens M, Kirk L et al.: Accumulation of  $\alpha$ -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2014; 127: 235–241.
- Hui KY, Fernandez-Hernandez H, Hu J et al.: Functional variants in the *LRRK2* gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2018; 10: pii: eaai7795.
- Karbowiczek A, Sienkiewicz-Jarosz H, Czernuszenko A et al.: Leczenie żywieniowe w neurologii – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. Część II. Rola żywienia w chorobie Parkinsona. *Pol Przegl Neurol* 2018; 14: 117–130.
- Krüger R, Kuhn W, Müller T et al.: Ala30Pro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18: 106–108.
- Lebouvier T, Chaumette T, Damier P et al.: Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut* 2008; 57: 1741–1743.
- Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S et al.: Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One* 2010; 5: e12728.

- Mrabet S, Ben Ali N, Achouri A et al.: Gastrointestinal dysfunction and neuropathologic correlations in Parkinson disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: e85–e90.
- Perez-Pardo P, Hartog M, Garssen J et al.: Microbes tickling your tummy: the importance of the gut-brain axis in Parkinson's disease. *Curr Behav Neurosci Rep* 2017; 4: 361–368.
- Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA et al.: Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 734–737.
- Potulska A, Friedman A, Królicki L et al.: Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 349–353.
- Punsoni M, Friedman JH, Resnick M et al.: Enteric pathologic manifestations of alpha-synucleinopathies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017. DOI: 10.1097/PAL.0000000000000613.
- Ruffmann C, Bengoa-Vergniory N, Poggiolini I et al.: Detection of alpha-synuclein conformational variants from gastro-intestinal biopsy tissue as a potential biomarker for Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44: 722–736.
- Sánchez-Ferro Á, Rábano A, Catalán MJ et al.: In vivo gastric detection of  $\alpha$ -synuclein inclusions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 517–524.
- Scheperjans F, Aho V, Pereira PA et al.: Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350–358.
- Shin C, Park SH, Yun JY et al.: Fundamental limit of alpha-synuclein pathology in gastrointestinal biopsy as a pathologic biomarker of Parkinson's disease: comparison with surgical specimens. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 44: 73–78.
- Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E et al.: Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol* 1990; 79: 581–583.
- Yan F, Chen Y, Li M et al.: Gastrointestinal nervous system  $\alpha$ -synuclein as a potential biomarker of Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11337.