

MONOKLONALINIAI PRIEŠKŪNIAI IR NERVŲ SISTEMA

Audrius V. Plioplys, MD FRCPC

Paskaita, skaityta Penktajame Mokslo ir Kūrybos Simpoziume Čikagoje, 1985 m. lapkričio 29 d., genetikos ir bioteknologijos sekcijoje



Audrius V. Plioplys, M.D. FRCPC

Department of Neurology
Hospital for Sick Children Toronto, Ont.

Dr. A. V. Plioplys gimė rugsėjo 14 d., 1951 m. Toronte, Ont. Baigė St. Rita gimnaziją Čikagoje 1968 m. 1968-1971 m. studijavo Čikagos universitete fiziką ir chemiją. 1975 m. baigė

bakterijų ir liga plečiasi, neimant vaistų, nesigydant.

Tb ligonių gydymas namuose ligoniams yra labiau priimtinas, negu ligoninėse. Ligoniai labiau kooperuoja ir reguliariai ima vaistus, nesislepia, nekeičia adresų, nes nebijo, kad prievarta bus guldomi į ligoninę ilgesniam laikui. Be to, toks gydymas yra daug pigesnis.

Šis daugiau kaip 10 metų stebėjimas Tb ligonių parodo, kad reikalinga daugiau tyrimų ir stebėjimo apie užkrečiamumą pacientų, kurie ima vaistus nereguliariai ir skrepliuose yra bakterijų ilgą laiką, norint suprasti, kaip reikia elgtis su tokiais pacientais šeimoje ir bendruomenėje.

* * *

ŠALTINIAI

1 A. Rouillon, et al: Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*, 1976; 57:275-299.

2 S.G. Jenkinson, et al: Serial observations of infectivity of mycobacterium tuberculosis in the sputum of patients receiving antituberculous therapy (abstract). *American Review of Respiratory Disease*, 1979; 119:403.

Čikagos universiteto Pritzker School of Medicine gydytojo diplomu. 1975 m. metus dirbo vidaus ligose Wisconsin universiteto ligoninėse Madison'e. Vėliau — 2 metus Mayo klinikoje, Rochester, Minn. suaugusių neurologijoje. Vėliau vaikų ligoninėse Mayo klinikoje ir Toronte, 2 metus (1984-86) Laval universitete, Kvebeke, Kanadoj neuroimunologijos tyrimų institute. Dr. Plioplys dabar yra Assistant Professor Toronto universitete, neurologijos ligoninėj „for Sick Children“ ir narys neurologijos grupės Surrey Place Centre. Įvairiuose medicinos ir kituose moksliniuose žurnaluose paskelbęs daug straipsnių. Šis straipsnis jau yra antras dr. Plioplio Medicinos žurnale. Džiaugiamės ir didžiuojamės turėdami mūsų bendradarbių tarpe.

Monoklonalinių prieškūnių technologija buvo atrasta Kohler ir Milstein (*Nature* 1975, 256: 495). Šis atradimas yra taip pasklidęs ir dabar yra taip plačiai vartojamas, kad praeitais metais jiedu laimėjo Nobelio premiją. Šios technikos apibūdinimas galima rasti Milstein parašytame straipsnyje *Scientific American* žurnale, 1980 spalio laidoje, psl. 66—74.

Savo paties tyrinėjimuose aš esu gaminęs ir vartojęs monoklonalinius prieškūnius (mkp) nervų sistemos augimui, vystymuisi bei įvairiom ligom tyrinėti. Šioje paskaitoje aš mėginsiu apibūdinti savo paties atradimus.

MkpQ113 atpažįsta 120-kdalton polypeptidą, kuris mažajame smegenyje (cerebellum) yra tik tai Purkinje nervinėse ląstelėse. Žiurkėse ir pelėse mkpQ113 pozityvios Purkinje ląstelės yra organizuotos parasagitaliniai. Kituose smegenų rajonuose nėra išskirtinio pažymėjimo, išskyrus habenula. Lateralinis habenula yra labai stipriai mkpQ113 reaktyvus, o medialinis habenula visiškai ne (1; iliustracija A ir B). Habenula yra surišta su limbine ir hippokampine sistemomis, tad pakrikimas mkpQ113 polypeptido šiose nervinėse ląstelėse gali sukelti protinių bei emocijų patologijų. Tad mkpQ113 gali būti vertingas tolimesniems tyrinėjimams nervų ir protinių ligų.

Žmonių pomirtinių mažųjų smegenų sekcijose mkpQ113 taip pat atpažįsta tik dalį Purkinje ląstelių (2; iliustracijos C, D ir E). Yra žinomas faktas, kad įvairiose mažųjų smegenų ligose ne visos ir ne vienodai Purkinje ląstelės išmiršta. Yra

galimybė, kad mkpQ113 pozityvios ir negatyvios ląstelės gali įvairiai reaguoti ligas.

Smegenų vystyme mkpQ113 atpažįsta vadina-
mus „radial glial fibers“, pagal kurias nervinės
ląstelės migruoja, taką atrandančios, į savo
teisingą vietą nervų sistemoje (3). Pakrikimas šių
taką nustatančių ląstelių gali rimtai sužaloti
smegenų augimą bei vystymąsi. Suaugusių žiurkių
cerebralinėje žievėje (cerebral cortex) šis prieš kū-
nis atpažįsta sublaminacijas (sublayers) pirmoje
laminacijoje (layer). Naujoje cerebralinėje žievėje
(neocortex) viršutinė pusė pirmos laminacijos
nėra mkpQ113 reaktyvi, o apatinė pusė yra.
Senojoje žievėje (pyriform cortex) yra trys subla-
minacijos. Viršutinė nėra reaktyvi, vidurinė yra
stipriai reaktyvi, o apatinė yra kaip antroji
laminacija. Pirmosios laminacijos sublaminacijos
yra pirmą kartą atpažintos. Yra galimybė, kad šių
laminacijų ar sublaminacijų pakrikimai gali pa-
veikti aukštesnius smegenų bei protinius veiks-
nius.

MkpN210 atpažįsta 210-kdalton neurofila-
mentų dalinį. Studijuojant šio dalinio vystymąsi
žiurkėse, kuriose buvo sumažinta skydliaukės
(thyroid) funkcija, buvo atrasta, kad nervų siste-
mos ląstelių aksonuose, kurie randasi cerebrali-
nėje žievėje ir corpus colosum buvo žymiai
sumažintas mkpN210 reaktyvumas (4). Kituose
aksonuose, surištuose su uostymo funkcija bei su
tria medullaris mkpN210 reaktyvumas nebuvo
paveiktas. Išaiškinimas šių rezultatų gali būti, kad
tie aksonai, kurie subrenda ir susisiečia prieš
skydliaukės funkcijos prasidėjimą, nėra paveikti,
kai ši liauka yra sužalota. Tie aksonai, kurie
susisiečia po to laiko, yra paveikti. Neurofilamen-
tai yra labai svarbūs nervų sistemos ląstelių
funkcijose. Pakrikimas šių filamentų gali rimtai
sužaloti nervines ląsteles. Yra galimybė, kad
protinis susilpnėjimas skydliaukės ligose yra
surištas su neurofilamentų paveikimu.

Galbūt svarbiausias atradimas yra ryškių
mkpN210 išsireikimą Downo ligoje. Pirmuose
gyvenimo mėnesiuose yra žymiai didesnis šio
neurofilamentų dalinio pasireiškimas Downo
smegenyse (5). Taip pat atpažinti aksonai yra
žymiai didesni šioje ligoje. Visi asmenys, kurie turi
Downo ligą, senatvėje įgys Alzheimerio ligą. Šie
duomenys įrodo, kad Downo ligoje Alzheimerio
liga gali būti įgimta ir jau reiškiasi pirmuose
gyvenimo mėnesiuose. Galbūt taip pat nuo
gimimo reiškiasi Alzheimerio liga, nesurišta su
Downo liga.

MkpQ155 atpažįsta 25-kdalton „synaptic
vesicle“ polypeptidą. Naudojant šį mkp, yra
galima studijuoti, kaip vystosi nervinių ląstelių
susisiekimas. Pakrikimas ląstelių susisiekime
gali rimtai sužaloti smegenų veikimą. MkpQ211
atpažįsta 16-kdalton „synaptic vesicle“ polypepti-
dą ir gali būti naudotas tokiais pačiais tikslais.

Naudojant mkp-ius, man yra pasisekę atrasti
gerą skaičių naujų žinių ryšium su nervų sistemos
augimu, vystymusi ir pasekmes neurologinėse
ligose. Tolimesni tyrinėjimai su mkp-iais neabejo-
tinai atskleis daug daugiau svarbių žinių apie
smegenų funkcijas bei apie nervines bei protines
ligas.

PADĖKA

Aš norėčiau padėkoti Medical Research
Council of Canada už suteiktą man tyrinėjimo
stipendiją.

SUMMARY

Monoclonal antibodies (mabs) are highly specific
reagents which can be used to recognize antigenic
epitopes during brain growth and in neurologic disease
states. The author has been developing and delineating
the reactivity of several such reagents. MabQ113
recognizes a subset of cerebellar Purkinje cells both in
rodents and in humans (2). In other brain areas it
differentially labels the lateral habenular nucleus which
is important in limbic system connectivity (1). It also
recognizes radial glial fibers during development and
sublayers cerebral cortical layer I (3). MabN210
recognizes the 210-kdalton neurofilament subunit and
has been used to delineate neurofilament expression in
hypothyroidism and in Down's syndrome. In hypothy-
roidism there is a suppression of mabN210 epitope
expression in selected axonal systems (4). By contrast,
in Down's syndrome it appears that there is precocious
neurofilament antigen expression early in life suggest-
ing that there is aberrant neurofilament regulation
decades before the onset of Alzheimer's disease (5).

IŠNAŠOS

1. Plioplys, A.V. and Hawkes, R., A survey of mabQ113 immunoreactivity in the adult rat brain: differential staining of the lateral and medial habenular nuclei, *Brain Res.* (in print).
2. Plioplys, A. V., Thibault, J. and Hawkes, R., Selective staining of Purkinje cells in the human cerebellum with monoclonal antibody mabQ113, *Jour. Neurol. Sci.* (1985) 70: 245-256.
3. Plioplys, A. V. and Hawkes, R. B., Expression of monoclonal antibody Q113 immunoreactivity in the rat cerebral cortex: two classes of astrocytes; unique differential sublayering of layer I; staining of radial glia, *Proc. Soc. for Neurosc.* (1986) 12(1): 350.

4. Plioplis, A. V., Gravel, C. and Hawkes, R., Selective suppression of neurofilament antigen expression in the hypothyroid rat cerebral cortex (submitted for publication).

5. Plioplis, A. V., Down's syndrome: Precocious neurofilament antigen expression, Jour. Neurol Sci. (in print).

ILIUSTRACIJOS

A. MkpQ113 nuspalvinta žiurkės lateralinis habenula. Yra tamsus nuspalvinimas visų ląstelių.

B. MkpQ113 nuspalvinta žiurkės medialinis habenula. Visiškai nėra nuspalvinimo.

C. MkpQ113 nuspalvinti žmogaus mažieji smegenys. Aiškiai matyti tamsiai nuspalvintos Purkinje nervinės ląstelės. Tos, kurios nėra nuspalvintos, yra pažymėtos strėlelėmis.

D. MkpQ113 nuspalvinti žmogaus mažieji smegenys. Purkinje nervinių ląstelių kūnai ir aksonai (strėlelės) yra nuspalvinti.

E. MkpQ113 nuspalvinti žmogaus mažieji smegenys. Matyti Purkinje nervinių ląstelių dendritų nuspalvinimas.

A, B, D ir E masteliai nurodo 50 um, o C 200 um.

