

Received: 25.03.2018
Accepted: 27.09.2018
Published: 11.12.2018

Progranulina w chorobach neurodegeneracyjnych

Progranulin in neurodegenerative diseases

**Barbara Harmata, Halina Jędrzejowska-Szypułka, Katarzyna Pawletko,
Joanna Lewin-Kowalik**

Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne, grupa wrodzonych lub nabytych chorób układu nerwowego, coraz częściej dotykają starzejące się społeczeństwa. Obecnie choroby neurodegeneracyjne są jednymi z najpoważniejszych schorzeń, z jakimi przychodzi się zmierzyć służbie zdrowia. Prowadzone badania pozwalają lepiej poznać ich przyczyny, wykrywanie, zwalczanie, a także sposoby zapobiegania. Jednym z odkryć XXI w. jest progranulina (PGRN), znana także jako białko prekursorowe granulin. Jest wielofunkcyjnym białkiem bogatym w cysteinę, które odgrywa rolę w różnych procesach toczących się w organizmie, m.in. w rozwoju komórki, kontroli cyklu komórkowego, gojeniu ran, procesach zapalnych i nowotworowych, neurorozwoju i neurodegeneracji. W 2006 r. odkryto pierwszą mutację genu kodującego progranulinę, jako przyczynę zwyrodnienia czołowo-skroniowego (FTLD). Sekwencję ludzkiej PGRN po raz pierwszy w pełni scharakteryzowano na podstawie mRNA wyizolowanego z komórek szpiku kostnego. Poznano już ponad 75 mutacji u pacjentów z różną postacią FTLD. Wszystkie odkryte mutacje wywołują chorobę przez utratę funkcji całego białka progranuliny lub utratę funkcji jednego allelu genu kodującego PGRN. Na podstawie przeglądu dostępnych wyników badań dotyczących PGRN w artykule usystematyzowano i zebrano wiadomości o progranulinie i możliwości jej wykorzystania jako czynnika prognostycznego w chorobach neurodegeneracyjnych. Omówiono rolę w chorobach neurodegeneracyjnych, nie tylko jako czynnika prognostycznego wystąpienia choroby, ale także, jako możliwość jej wykorzystania w terapii tych chorób. Niskie poziomy progranuliny są często skorelowane z początkiem choroby lub mogą występować u ludzi ze stwierdzoną mutacją w genie kodującym progranulinę w okresie przedobjawowym. Badania prowadzone nad tym białkiem dostarczają cennych informacji na temat możliwości jego wykorzystania w celu poprawy diagnostyki oraz leczenia chorób neurodegeneracyjnych.

Słowa kluczowe:

progranulina • neurodegeneracja • otępienie czołowo-skroniowe • choroba Alzheimera • choroba Parkinsona • uraz rdzenia kręgowego • udar niedokrwienny • toksyny

Summary

Neurodegenerative diseases as a group of congenital or acquired diseases of the nervous system are currently more common in the aging societies, being one of the most severe diseases faced the healthcare services. Many scientific teams are searching for a better understanding of the mechanisms of these diseases, i.e. their detection, treatment as well as putative prevention methods. Progranulin is one of the twenty-first century discoveries and is a precursor of multifunctional cysteine-rich proteins granulins, which play a crucial role in cell development, cell cycle control, wound healing, inflammatory and cancerogenic processes, neuron development, and neurodegeneration. In 2006, the first mutation in the gene encoding progranulin was discovered as the cause of frontotemporal dementia (FTLD). The human PGRN sequence was first fully characterized on the basis of mRNA isolated from bone marrow cells. Up to now, more than 75 mutations have been reported in patients with various forms of FTLD. All discovered mutations cause the disease either by loss of function of the entire progranulin

Keywords:	protein or loss of function of one allele of the PGRN gene. Taking into account the available data regarding PGRN, we would like to collect and systematize the data about progranulin and its putative usefulness as a prognostic factor in some neurodegenerative diseases. The role of progranulin in neurodegenerative diseases is invaluable, not only as a prognostic factor in the presymptomatic stage of the disease but also as a chance for its future therapeutic application in neurodegenerative diseases. Low levels of progranulin were found to correlate with either prodromal symptoms or even asymptomatic stages in patients with established mutations in the progranulin-encoding gene. Research currently in progress provides valuable information about the possibility of this protein being used to improve the diagnosis as well as treatment of different neurodegenerative diseases. progranulin • neurodegeneration • frontotemporal dementia • Alzheimer's disease • Parkinson's disease • spinal cord injury • ischemic stroke • toxins
GICID DOI: Word count: Tables: Figures: References:	01.3001.0012.7836 10.5604/01.3001.0012.7836 6227 – – 54

Adres autorki: Barbara Harmata, Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: mgb.harmata@gmail.com

Wykaz skrótów: **AD** – choroba Alzheimera (Alzheimer's disease), **BDNF** – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor), **FTD** – otępienieczołowo-skroniowe (frontotemporal dementia), **FTLD** – zwyrodnienieczołowo-skroniowe (frontotemporal lobar degeneration), **FTLD-TDP** – otępienieczołowo-skroniowe z patologią TDP-43 (frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 positive inclusions), **GFAP** – kwaśne białko włóknkowe (glial fibrillary acidic protein), **GRN** – gen kodujący progranulinę (progranulin gene), **Iba-1** – kwas indolilo-3-masłowy (indole-3-butyric acid), **IFN-γ** – interferon gamma (interferon gamma), **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharid), **MAPT** – białko tau towarzyszące mikrotubulom (microtubule associated proteins tau), **MPP+** – kation 1-metylo-4-fenylpirydyny (1-methyl-4-phenylpyridinium), **MMP-9** – metaloproteinaza 9 (matrix metalloproteinase 9), **MMSE** – krótka skala oceny stanu psychicznego (Mini-Mental State Examination), **MPTP** – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy (messenger ribonucleic acid), **NF-κB** – czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy (central nervous system), **PD** – choroba Parkinsona (Parkinson's disease), **PGRN** – progranulina (progranulin), **r-PGRN** – rekombinowana progranulina (recombinant progranulin), **SAHA** – kwas subernilohydroksamowy (suberoylanilide hydroxamic acid), **TDP-43** – rybonukleoproteina (TAR DNA binding protein 43 kDa), **TMEM106B** – białko transbłonowe 106B (transmembrane protein 106B), **TNF (TNF-α)** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **VEGF** – śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor), **VGCC** – kanały wapniowe bramkowane napięciem (voltage-gated calcium channels)

WSTĘP

Każdy człowiek podlega nieustającym procesom, które prowadzą do starzenia się i utraty zdrowia. W krajach wysoko rozwiniętych, w których często występuje ujemny przyrost naturalny wzrasta odsetek ludzi starych, a problem chorób związanych z wiekiem znacząco wzrasta. Jedne z najczęstszych chorób dotyczących starzejącego się społeczeństwa to choroby neurodegeneracyjne. Nadmierna ilość neurotoksycznych białek, ich amyloidowych form oraz zaburzenia procesów ich degradacji to jeden z najważniejszych mechanizmów wystąpienia neurodegeneracji. Choroby neurodegenera-

cyjne mogą upośledzać sprawność intelektualną, a także powodować niesprawność ruchową. Nauki medyczo-biologiczne dążą do poznania przyczyny tych chorób, metod ich wczesnego wykrywania, zwalczania, a także sposobów zapobiegania. Jednym z odkryć XXI w. jest progranulina, białko prekursorowe granulin o działaniu plejotropowym [34].

PROGRANULINA

Progranulina (PGRN) składa się z 7,5 tandemowych powtórzeń silnie konserwowanego dwunastocysteinowego motywu granulin [47]. PGRN znajduje się w wielu

organizmach eukariotycznych (drożdże, stawonogi, kręgowce, rośliny), lecz nie jest obecna u owadów. Białko prekursorowe granulin występuje w różnych komórkach, zwłaszcza w komórkach nabłonkowych i hematopoetycznych [14]. Glikoproteina ta należy do rodziny czynników wzrostu, odgrywa rolę w rozwoju komórki (namnażanie i wzrost komórek), kontroli cyklu komórkowego, gojeniu ran, procesach zapalnych i nowotworowych, neurorozwoju i neurodegeneracji. Rola progranuliny nie jest jednak jeszcze w pełni poznana. PGRN ulega ekspresji w komórkach o wysokim indeksie mitotycznym, takich jak tkanka limfatyczna, błona śluzowa przewodu pokarmowego, śledziona, skóra i nabłonek [14]. Progranulina jest także potencjalnym czynnikiem wzrostu w czasie embriogenezy. Podczas rozwoju osobniczego PGRN występuje w łożysku, naskórku, drobnych naczyniach krwionośnych, centralnym układzie nerwowym, a także w zwojach korzeni grzbietowych i zwojach współczulnych. Progranulina wewnątrzkomórkowo jest obecna w retikulum endoplazmatycznym, aparacie Golgiego, lizosomach oraz pęcherzykach wydzielniczych. Białko PGRN funkcjonuje w postaci o pełnej długości lub może ulec rozkładowi przez metaloproteazy tworząc siedem pojedynczych granulin [3, 15, 17, 37].

Zidentyfikowano dwa rodzaje białek wiążących PGRN – sortoliny i TNF- α (czynnik martwicy nowotworu). Sortoliny są zaangażowane w gospodarkę PGRN i regulują poziom jej wydzielania. Badania dowodzą, iż SORT1 jest jednym z receptorów progranuliny, a białka oddziałują między sobą na powierzchni komórek nerwowych [23]. Progranulina jest także ligandem receptora czynnika martwicy nowotworów TNF- α [37, 48, 50].

W początkowych badaniach nad progranuliną odkryto jej udział w procesach proliferacji, wzrostu komórki oraz w procesach nowotworzenia [14]. W 2006 r. odkryto natomiast pierwszą mutację genu kodującego progranulinę jako przyczynę zwyrodnienia czołowo-skroniowego (FTLD). Gen kodujący PGRN jest jednym z niewielu, w którym mutacje zwykle powodują otępienie czołowo-skroniowe związane z białkiem TDP-43 (białko regulujące metabolizm RNA) z charakterystycznymi ubikwitynowymi wtrętami. Sekwencję ludzkiej PGRN po raz pierwszy w pełni scharakteryzowano na podstawie mRNA wyizolowanego z komórek szpiku kostnego [6]. Do tej pory poznano ponad 75 mutacji u pacjentów z różną postacią FTLD. Wszystkie odkryte mutacje wywołują chorobę przez utratę funkcji całego białka progranuliny lub utratę funkcji jednego allelu genu kodującego PGRN [15, 19, 38, 50].

GEN KODUJĄCY PROGRANULINĘ

Gen kodujący progranulinę (GRN) jest położony na chromosomie 17q21.32 [4], oddalony o 1,7 Mb od genu kodującego białko tau (MAPT – microtubule associated protein tau; białko tau związane z mikrotubulami). GRN składa się z 13 eksonów, z czego ekson 1 oraz częściowo 2 i 13 są niekodujące. Gen kodujący PGRN jest białkiem

68,5 kDa bogatym w cysteinę, zawierającym 593 aminokwasów [13]. Białko to tworzy uporządkowaną strukturę, składającą się z czterech ułożonych β -harmonijek w postaci skręconej drabiny, z mostkami dwusiarczkowymi tworzącymi strukturę centralną o kształcie pręta [22]. Pełnej długości białko zawiera siedem konserwowanych domen, z których każda jest złożona z powtórzeń tandemowych dwunastocysteinowego motywu granulin, rozdzielonych regionami łączącymi [5]. Elastazy i inne proteazy zewnątrzkomórkowe rozszczepiają progranulinę w obrębie regionów łącznikowych 6-25 kDa wytwarzając siedem fragmentów, zwanych granulinami [3, 15, 17].

Progranulina w układzie nerwowym

W ośrodkowym układzie nerwowym mRNA progranuliny jest powszechne w tkance nerwowej w okresie embrionalnym, później zostaje ograniczone do kilku obszarów: przodomózgowia, opuszki węchowej oraz rdzenia kręgowego. Bogate w progranulinę są neurony piramidowe w korze mózgowej i hipokampie, a także komórki Purkiniego w mózdzku oraz neurony ruchowe. Ekspresja PGRN wzrasta z wiekiem w neuronach, natomiast jej poziom w komórkach glejowych stale zależy od ich aktywności. Wydzielanie PGRN jest zależne od kanałów wapniowych bramkowanych napięciem (VGCC) i może zostać zablokowane przez wolne jony Ca^{2+} lub w obecności blokerów VGCC [41]. Pod wpływem PGRN gęstość synaps w hipokampie wzrasta. Progranulina umiejscowiona w synapsach aksonów i dendrytów jest transportowana dwukierunkowo, łącznie z czynnikiem neurotroficznym pochodzenia mózgowego (BDNF) [41]. Białko to ma właściwości neurotroficzne i odgrywa ważną rolę w morfologii neuronów i ich komunikacji. PGRN jako czynnik wzrostu kontroluje przeżycie neuronów przez pobudzanie komórek do podziału lub różnicowania, bierze także udział w tworzeniu synaps i spełnianiu ich funkcji oraz zwalczaniu stanów zapalnych układu nerwowego przez stymulację wytwarzania cytokin przeciwzapalnych, co może działać neuroprotekcynie przez stymulowanie wytwarzania przeciwzapalnych cytokin hamujących proces zapalny i wspierających endogenne czynniki neuroprotekcyjne. Wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych zależy od poziomu PGRN. Zwiększoną ekspresję progranuliny stwierdza się również w mikrogleju w wyniku wielu ostrych i przewlekłych urazów ośrodkowego układu nerwowego. Poziom PGRN ulega zwiększeniu w mikrogleju po urazie mózgu [33], stłuczeniu rdzenia kręgowego [36], w zakażeniu wirusem Sindbis [25] oraz w chorobie Creutzfeldta-Jakoba [15], stwardnieniu zanikowym bocznym [15], otępieniu czołowo-skroniowym [2], chorobie Alzheimerera [40] i in. Progranulina występuje także w neuronach ruchowych, a jej zwiększona ilość działa cytoprotekcynie [44]. W zapaleniu nerwów obwodowych białko hamuje aktywność czynnika martwicy nowotworu TNF- α . PGRN może również modulować procesy zapalne w rdzeniu kręgowym [15, 37, 50].

Mutacje genu kodującego progranulinę

Większość mutacji występujących w genie kodującym progranulinę to mutacje nonsensowne, przesunięcia ramki odczytu i przedwczesnych kodonów STOP zmniejszające poziom mRNA dla białka PGRN. Do zmniejszonego poziomu mRNA dochodzi wskutek degradacji jądrowego transkryptu mocującego pierwszy intron GRN. W związku z tymi mutacjami poziom PGRN we krwi, mózgu, płynie mózgowo-rdzeniowym obniża się. Dodatkowo warianty chorobowe są określane, jako tau-ujemne, ubikwitynododatnie ze względu na występujące w nich inkluzje. Niektóre mutacje powodują wytwarzanie niefunkcjonalnego lub niestabilnego białka, dlatego są czynnikiem ryzyka chorób, a nie bezpośrednio przyczyną. Mutacje powodują również nieprawidłowe fałdowanie domeny granulin, niestabilność cząsteczki, a także jej nieprawidłową sekrecję i degradację. Mutacje powodujące haploinsuficjencję dwukrotnie zmniejszają poziom progranuliny w surowicy, a także zmniejszenie liczby połączeń neuronalnych oraz zaburzają regulację układu odpornościowego. Patogenne mutacje prowadzą do neurodegeneracji przez całkowitą utratę jednego allelu funkcjonalnego genu, czego odzwierciedleniem jest zmniejszenie poziomu białka, nawet o 50%. Redukcja poziomu białka jest nie tylko zauważalna w mózgu, ale również w krążących płynach ustrojowych [15, 17, 37].

Zaawansowanie neurodegeneracji koreluje ze spadkiem stężenia PGRN. Rozpoznanie mutacji w genie kodującym progranulinę nie musi świadczyć o toczącym się procesie chorobowym, a jedynie o nosicielstwie uszkodzonego genu. Objawy kliniczne związane z mutacjami w GRN są bardzo niejednorodne. Zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe mogą modyfikować fenotypowy obraz choroby. Wiek zachorowania na poszczególne choroby neurodegeneracyjne jest bardzo zróżnicowany (35-87 lat), na co mają wpływ różne rodzaje mutacji. Chorzy z mutacją GRN przejawiają: utratę komórek nerwowych prowadzącą do znacznych zaników kory (głównie płatów czołowych), glejozę i zmiany pod postacią płytek stwardnieniowych części formacji hipokampa, utratę neuromelaniny istoty czarnej, zmiany zwyrodnieniowe w korze mózgowej. U pacjentów występują również zaburzenia spowodowane dystrofią, wtrętami TDP-43 i tau-patologiami [30]. Białko progranulina może być więc przesiewowym biomarkerem do przewidywania mutacji w genie kodującym PGRN u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i ruchowych oraz osób z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych ze względu na obserwowane w tych stanach zmiany stężenia PGRN w osoczu. W związku z tym gen kodujący progranulinę mógłby zostać włączony do algorytmu testów genetycznych związanych z chorobami neurodegeneracyjnymi [19, 37].

Badania laboratoryjne i oznaczanie progranuliny

Oznaczanie stężenia PGRN w osoczu jest obecnie sugerowane jako biomarker oceny ryzyka FTLD-TDP oraz

potencjalny wskaźnik skuteczności terapii skupiającej się na podwyższeniu poziomu PGRN, jeśli będą takie dostępne. Zmniejszone poziomy progranuliny w osoczu są charakterystyczne dla osób z autosomalnie dominującą mutacją GRN, która prowadzi do FTLD-TDP [18, 38].

Z danych literaturowych wynika, że na poziom PGRN wpływać może zarówno wiek jak i płeć. Wysokie stężenie PGRN w osoczu koreluje z jej wysokim stężeniem w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wpływ na poziom PGRN mają zarówno czynniki genetyczne, jak i epidemiologiczne ponieważ stwierdzono, że poziom PGRN ulega podwyższeniu w stanach patologicznych, takich jak zapalenie bądź nowotwór. Okazało się jednak, że poziom PGRN wzrasta również w stanach fizjologicznych np. w ciąży. Warunki ekspresji i dystrybucji PGRN na obwodzie mogą się różnić w stosunku do płynu mózgowo-rdzeniowego. Progranulina może być jednak użytecznym biomarkerem w wielu chorobach neurodegeneracyjnych, jak i innych. Dotychczas jednak nie określono normy stężenia progranuliny w płynach ustrojowych, która mogłaby być punktem odniesienia w diagnozowaniu [38].

Choroby neurodegeneracyjne

Choroby neurodegeneracyjne to grupa wrodzonych lub nabytych chorób układu nerwowego. Obecnie choroby te są jednymi z najpoważniejszych schorzeń, z jakimi przychodzi się zmierzyć służbie zdrowia. Ryzyko rozwoju choroby neurodegeneracyjnej wzrasta po 60 roku życia. Najczęstsze z neurodegeneracji to choroba Alzheimera, Parkinsona oraz schorzenia OUN pochodzenia naczyniowego [42].

Neurodegeneracja to uszkodzenie i obumieranie komórek nerwowych. Procesy te obejmują zarówno zmiany ostre, czyli uszkodzenia powstałe w wyniku udarów niedokrwiennych oraz urazów mózgu, hipoglikemii i stanów padaczkowych oraz zmiany przewlekłe, czyli uszkodzenia powstałe w przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych w tym choroby Parkinsona, Alzheimera, Huntingtona oraz zapalnozwyrodnieniowych, jak stwardnienie rozsiane. Do chorób neurodegeneracyjnych może prowadzić mutacja genetyczna powodująca zaburzenia przemiany białkowej, działanie toksyn, infekcje oraz przedwczesne starzenie się danych struktur spowodowane odziedziczonymi genami, stylem życia oraz chorobami współistniejącymi. Najczęściej choroby te są związane z patologią beta-amyloidu, białka tau, białka TDP-43 oraz alfa-synukleiny. Duże uszkodzenia lub śmierć nadmiernej liczby neuronów powoduje objawy związane z chorobami neurodegeneracyjnymi [34].

ZNACZENIE PROGRAMULINY W PRAWIDŁOWYM STARZENIU SIĘ MÓZGU

Progranulina, jako białko plejotropowe bierze udział nie tylko w neurodegeneracji i procesach patologicznych, ale również w prawidłowym starzeniu się mózgu. Białko to ma właściwości neurotroficzne, odgrywa ważną rolę

w morfologii neuronów i ich komunikacji. PGRN ma wpływ na przeżycie, proliferację i różnicowanie się neuronów, może również odgrywać rolę neuroprotekcijną, chroniąc przed szkodliwymi skutkami urazów oraz współistniejących chorób.

Starzenie się mózgu, jak i całego organizmu to zmiany cytologiczne, anatomiczne i funkcjonalne. Do następstw starzenia się mózgu należy pogorszenie pamięci operacyjnej oraz inne zaburzenia funkcji poznawczych. Wpływ na proces starzenia mają zaburzenia gospodarki jonami wapnia, stres oksydacyjny, genetyka, płeć, styl życia, wykształcenie, aktywność intelektualna, dieta, choroby zapalne OUN.

Rola progranuliny w długoterminowym przeżyciu neuronów nie jest jeszcze w pełni poznana. Badania prowadzone przez Ahmeda i wsp. [1] na myszach z niedoborem GRN w porównaniu do myszy typu dzikiego dowiodły, że neuropatologicznie myszy z częściową utratą funkcji PGRN były nie do odróżnienia od typu dzikiego. U myszy z całkowitym deficytem GRN rozwijały się z wiekiem zaburzenia związane z wtrąceniami ubikwityny oraz autofluorescencyjną lipofuscyną. Poziom lipofuscyny u młodych myszy z niedoborem progranuliny był podobny do poziomu u starych myszy typu dzikiego. U badanych myszy rozwijały się mikroglejoza, astroglejoza oraz wakuolizacja tkanek z ogniskową utratą neuronów oraz ciężką glejozą na ogół obecną u najstarszych myszy. Mimo braku jawnego otępienia czołowo-skroniowego u myszy z deficytem GRN obserwowane zmiany były bardzo podobne do zmian związanych z procesem starzenia się oraz degeneracji neuronów u ludzi oraz innych modeli zwierzęcych. Myszy z całkowitym deficytem GRN dają również mniejsze mioty, co sugeruje zaangażowanie PGRN w wspomaganie rozrodu oraz utrzymanie ciąży, wykazują także mniejszą żywotność w porównaniu z innymi myszami. Przyspieszone starzenie występuje w przypadku braku PGRN u myszy z deficytem GRN [1].

ROLA PROGRANULINY W RÓŻNYCH CHOROBYCH NEURODEGENERACYJNYCH

Progranulina jest czynnikiem wzrostu zaangażowanym w regulację wielu procesów. Poziom progranuliny można zbadać zarówno w osoczu, surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym [20]. Spadek progranuliny w badaniach laboratoryjnych w grupie kontrolnej poprzedza zawsze objawy kliniczne choroby. Fizjologiczna regulacja poziomu ekspresji progranuliny nie jest do końca poznana. Poziom PGRN może być regulowany przez kilka czynników, takich jak podłoże genetyczne, leki (inhibitory wakuolarnych ATP-az – m.in. bafilomycyna A, konkanamycyna A) i in. [9]. Czynniki zwiększające wytwarzanie PGRN mogą w przyszłości zostać wykorzystane do tworzenia nowych terapii chorób neurodegeneracyjnych. Poziom progranuliny w przyszłości może posłużyć za biomarker do wczesnej identyfikacji nosicieli mutacji genu kodującego progranulinę oraz do monitorowania przyszłych wyników terapii [20].

Progranulina w otępieniu czołowo-skroniowym

W 2006 r. odkryto pierwszą mutację w genie kodującym progranulinę na chromosomie 17q21. Gen kodujący progranulinę, jest jednym z genów, którego mutacje są przyczyną otępienia czołowo-skroniowego (FTLD). W badaniu histopatologicznym u pacjentów z mutacjami w genie kodującym PGRN stwierdza się cytoplazmatyczne i wewnątrzjądrowe wtręty zbudowane z białka TDP-43. Większość FTLD to postać rodzinna, w dużej części spowodowana właśnie przez mutację GRN. Mutacje bezpośrednio powodujące FTLD całkowicie znoszą funkcję kodowanego białka. Pozostałe mutacje przez nieprawidłowe fałdowanie domeny granulin prowadzą do niestabilności cząsteczki oraz jej nieprawidłowej sekrecji i degradacji, przez rozpad mRNA powodują zmniejszenie poziomu progranuliny. Wszystkie mutacje zmniejszają ekspresję progranuliny, jednak w różnych mechanizmach. Progranulina nie jest elementem składowym wtrętów w FTLD [3, 45].

Cechą charakterystyczną FTLD spowodowanego mutacjami GRN są ubikwitynowe wewnątrzjądrowe wtręty o soczewkowatym kształcie w korze mózgowej i prążkowie [29]. Wtręty te są również widoczne w neuronach w innych regionach mózgu. Neurony ruchowe rdzenia kręgowego są ubikwitynowe [21].

Progranulina w otępieniu czołowo-skroniowym może stabilizować cytoskielet neuronów uszkodzony w wyniku umiejscowienia w nich białek, takich jak TDP-43 (TAR DNA binding protein 43 kDa – rybonukleoproteina) [45]. Poziom PGRN wzrasta również w aktywnym mikrogleju wokół płytek amyloidowych [2]. Brak PGRN może zwiększyć wrażliwość neuronów na toksyczne białka i ułatwić śmierć komórek, a także może wpływać na umiejscowienie białka TDP-43 oraz jego odkładanie. Modele eksperymentalne sugerują, że niedobór progranuliny ogranicza łączność synaptyczną i zaburza plastyczność, co może być czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia otępienia czołowo-skroniowego u ludzi [49]. Aktywność mózgu może się różnić u pacjentów z FTD z mutacjami GRN. Badania neuroobrazowe wykazały częstą asymetryczną atrofię mózgu [52]. W niedawnych badaniach udowodniono również utratę istoty białej u nosicieli mutacji GRN oraz wykazano, że mutacje tego genu są skorelowane z zanikiem płatów ciemieniowych [10, 35, 45].

W jednym z przeprowadzonych badań [12] oznaczono poziom mRNA oraz białka progranuliny w czterech obszarach mózgu (korze czołowej, skroniowej, potylicznej i w mózdzku) u pacjentów z FTD-TDP z lub bez mutacji w genie kodującym progranulinę oraz u osób bez deficytów neurologicznych. W większości obszarów mózgu poziomy mRNA były porównywalne u pacjentów z mutacją GRN, bez mutacji oraz u całkowicie zdrowych, wzrastały u pacjentów dotkniętych mutacją w obszarach poważnie zmienionych chorobowo (kora czołowa), natomiast w mózdzku i korze potylicznej obserwowano spa-

dek poziomu PGRN [12].

Badania przeprowadzone w Mayo Clinic i opublikowane w 2009 r. [18] wykazały obniżenie poziomu progranuliny w osoczu u chorych z mutacją GRN o 1/3 w stosunku do chorych nieobciążonych tą mutacją oraz grupy kontrolnej. Poziom progranuliny wynosił u nich 53-94 ng/ml, natomiast u chorych bez mutacji 115-386 ng/ml. Równie niskie poziomy białka zaobserwowano u bezobjawowych nosicieli mutacji GRN. Zmniejszenie o 75% poziomu progranuliny, jako pełnego białka sugeruje jej zaburzony metabolizm u nosicieli mutacji, przy czym jest ona bardziej przetwarzana na granuliny. Poziom progranuliny w osoczu może być stosowany do identyfikacji wszystkich nosicieli mutacji w genie ją kodującym we wczesnym początku choroby, a nawet u chorych bezobjawowych [18].

Progranulina i jej regulatory w przyszłości mogą być wykorzystane w procesie terapeutycznym. Obecnie nie są dostępne leki bezpośrednio wpływające na poziom mRNA genu kodującego progranulinę lub samego białka. Jednak Cenik i wsp. [11] przeprowadzili badanie z wykorzystaniem kwasu suberanilohydroksamowego (SAHA), który został zidentyfikowany jako wzmacniacz transkrypcji GRN oraz samej progranuliny. Zastosowanie SAHA spowodowało przywrócenie prawidłowych poziomów tego białka w ludzkich liniach komórkowych pochodzących z nosicieli mutacji chorobotwórczych GRN. SAHA odgrywa rolę w regulacji transkrypcji, jako inhibitor deacetylazy histonowej, jednak dokładny mechanizm, dzięki któremu zwiększa ekspresję GRN nie został jeszcze wyjaśniony. Poziom progranuliny mógłby zostać również zwiększony przez farmakologiczne oddziaływanie na SORT1 oraz TNF. Jednak nie zostały opracowane jeszcze leki działające na dane receptory.

Innym białkiem, które może mieć zastosowanie jako regulator PGRN jest białko transbłonowe 106B (TMEM106B) [51]. W badaniach całego genomu odkryto genetyczne warianty wewnątrz i w pobliżu TMEM106B, które mogłyby być zastosowane jako działanie prewencyjne u nosicieli mutacji GRN, w celu zahamowania rozwoju FTLD-TDP. Odkryte warianty ochronne korelują ze zwiększonym poziomem progranuliny w osoczu oraz opóźnieniem wieku ujawnienia się choroby [39].

Progranulina w chorobie Alzheimera

Badacze z University of California [40] opisali dwa przypadki pacjentów z mutacjami w genie kodującym progranulinę, u których mutacja ta mogła doprowadzić do wystąpienia u nich choroby Alzheimera (AD). Pierwszym opisanym pacjentem był 65-letni mężczyzna wykazujący od trzech lat wolno postępujące zaburzenia poznawcze. Na podstawie przeprowadzonych badań u pacjenta stwierdzono chorobę Alzheimera. W wywiadzie rodzinnym pacjenta było otępienie czołowo-skroniowe. Po wykonaniu badań genetycznych stwierdzono mutację w genie kodującym progranulinę [40].

Drugim badanym pacjentem była 54-letnia kobieta wykazująca od roku postępujące zaburzenia kognitywne, zwłaszcza mowy [40].

Pacjenci wykazywali objawy kliniczne spełniające kryteria diagnostyczne choroby Alzheimera, pierwszy typu amnestycznego, drugi postępującej afazji. U obojga pacjentów stwierdzono również mutację w genie kodującym progranulinę. We wcześniejszych badaniach także zauważono, że 9-17% mutacji w genie GRN może występować u pacjentów z fenotypem AD [28, 43]. W tej mutacji choroba Alzheimera może występować z otępieniem czołowo-skroniowym [26]. Polimorfizm w genie GRN może wpływać na ryzyko wystąpienia AD. Ryzyko to jest jednak mniejsze niż w przypadku FTLD. U pacjentów z mutacjami w genie kodującym progranulinę wykazano podwyższone poziomy cytokin prozapalnych IL-6 [7]. Progranulina promuje wzrost cytokiny przeciwzapalnej IL-10 w makrofagach, co może zmniejszyć skutki haploinsuficencji przez zmniejszenie stanu zapalnego [55]. Aktywność czynnika martwicy nowotworów TNF jest zmniejszana przez interakcje TNF z progranuliną [48]. W niedoborze progranuliny aktywność TNF- α jest zwiększona, co wpływa na pogorszenie funkcji poznawczych w AD. Stany prozapalne predysponują nie tylko do powstania FTLD, choroba Alzheimera również jest związana ze wzrostem ekspresji cytokin zapalnych. Wysoki poziom prozapalnych cytokin może zmniejszyć fagocytozę β -amyloidu [40].

Wyniki ostatnich badań wykazały, że polimorfizm rs5848 (17:42430244C>7) PGRN (wariant 3'UTR) jest związany ze zwiększonym ryzykiem choroby Alzheimera w modelach homozygotycznych i recesywnych [46]. Związek ten odkryto w badaniach rasy kaukaskiej. Allel TT rs5848 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem AD, co sugeruje wariant genetyczny choroby oraz ważną rolę progranuliny w jej rozwoju. W modelach mysich AD poziom progranuliny jest znacząco skorelowany z występowaniem amyloidu. Allel T rs5848 wiąże się ze spadkiem poziomu PGRN, co może doprowadzić do stwardnienia hipokampa u pacjentów z AD [46].

Progranulina w chorobie Parkinsona

Warianty genetyczne rs5848 i rs646776 mutacji w genie kodującym progranulinę są opisywane jako regulatory poziomu progranuliny w surowicy u zdrowych badanych. W przeprowadzonych przez Mateo i wsp. [32] badaniach średnie stężenie progranuliny w surowicy u pacjentów z chorobą Parkinsona było niższe (319,6 ng/ml) niż w grupie kontrolnej (371,5 ng/ml), co jest istotną różnicą. Nosiciele wariantu rs646776 wykazywali niższe poziomy progranuliny, natomiast w cytowanym badaniu nie stwierdzono wpływu na jej poziom wariantu rs5848. Częstość występowania obu wariantów nie różniła się między badanymi grupami. Polimorfizm rs5848 jest związany natomiast z niższym poziomem progranuliny w surowicy u pacjentów z chorobą Alzheimera. Badania te wskazują, iż zmniejszenie poziomu

progranuliny może być czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona niezależnie od genotypu rs646776. Mechanizmy prowadzące do neurodegeneracji przez zmniejszenie poziomu progranuliny w chorobie Parkinsona nie są jeszcze poznane. Przeprowadzone badania sugerują, że może to mieć związek z progranuliną, jako czynnikiem neurotroficznym, sprzyjającym przeżywalności neuronów oraz jej silnym działaniem ochronnym przed stresem oksydacyjnym, co jest widoczne w stosunku do neurotoksyny MPP⁺ (kationu 1-metylo-4-fenylpirydyny), aktywnej pochodnej MPTP (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna), która jest używana do indukcji choroby Parkinsona u zwierząt doświadczalnych [32].

ZNACZENIE PROGRANULINY W INNYCH STANACH PROWADZĄCYCH DO NEURODEGENERACJI

Procesami prowadzącymi do chorób neurodegeneracyjnych są również stany występujące w ciągu całego życia człowieka. Zarówno zmiany ostre, takie jak uszkodzenia powstałe w wyniku udarów niedokrwiennych, urazów mózgu, hipoglikemii czy stanów padaczkowych, jak i działanie toksyn oraz przebyte choroby mogą się przyczynić w przyszłości do wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych. Pierwsze objawy neurodegeneracji występują często znacznie później niż proces pierwotny.

Do stanów mogących się przyczynić w przyszłości do szybszego ujawnienia się neurodegeneracji należą choroby krążenia, w tym udar niedokrwienny, a także uszkodzenia wywołane toksynami przedostającymi się do ludzkiego organizmu. Procesy te wpływając na osłabienie bariery chroniącej układ nerwowy mogą prowadzić do degeneracji neuronów i wcześniejszego wystąpienia objawów otępienia i innych objawów chorób neurodegeneracyjnych.

Progranulina w urazie rdzenia kręgowego

Byrnes i wsp. [8] wykorzystali w badaniach dorosłe samce szczurów, u których wywołano łagodne, umiarkowane i ciężkie uszkodzenia rdzenia kręgowego. Tkanki z uszkodzonych miejsc pobierano 4 godziny, 24 godziny, 7 dni, 28 dni, 3 miesiące i 6 miesięcy po uszkodzeniu i przekazywano do analizy mikromacierzy i ekspresji białka. Wykazano podwyższoną przez 6 miesięcy od uszkodzenia ekspresję białka progranuliny. Do ekspresji dochodziło w komórkach mikrogleju/makrofagów. Dane z badań wskazują, że ekspresja białek zapalnych po urazie jest przewlekłe podwyższana, co może się przyczynić do dalszej utraty tkanki nerwowej. Poziom progranuliny znacząco wzrasta w uszkodzonej tkance 28 dni po urazie. Podwójne znakowanie immunologiczne wykazało, że w Iba-1 (kwas indolilo-3-masłowy) pozytywnym mikrogleju/makrofagach również była obecna progranulina. Niektóre neurony były także PGRN-dodatnie, nie stwierdzono jej w komórkach GFAP (kwaśne białko włóknkowe) dodatnich. Badania te dowodzą, że wysoki poziom progranuliny utrzymuje się długo po urazie

rdzenia kręgowego i w tym przypadku może spowodować dalsze uszkodzenia, w tym neurodegenerację [8].

Progranulina w udarze niedokrwiennym

Progranulina przez udział m.in. w tworzeniu naczyń wpływa również na tworzenie oraz utrzymanie bariery krew-mózg poprzez zaangażowanie w regulację szlaku sygnałowego Wnt, który odgrywa istotną rolę w różnicowaniu, przeżywalności i proliferacji komórek. W przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg, która staje się przepuszczalna dla leukocytów indukujących procesy zapalne. Myszy z niedoborem progranuliny mają głębokie zaburzenia bariery krew-mózg we wczesnej fazie udaru niedokrwiennego, co zwiększa uszkodzenia tkanek [24]. Zmiany te zostały połączone z dysfunkcją śródbłonna oraz zwiększoną podatnością na rozpad bariery krew-mózg. Badania te wskazują, że progranulina może odgrywać rolę w regulacji struktury i funkcji bariery krew-mózg oraz zwiększać prawdopodobieństwo, że zmiany te przyczynią się do patologii związanych z mutacją genu kodującego PGRN [24].

Badania przeprowadzone przez Kanazawę i wsp. [27] dowodzą, iż podawanie rekombinowanej progranuliny (r-PGRN) wywołuje liczne skutki terapeutyczne w doświadczalnym udarze niedokrwiennym. Dokładne mechanizmy nie są jednak w pełni poznane. Niewiele wiadomo także o czasowych zmianach jej ekspresji czy lokalizacji komórkowej po ostrym ogniskowym niedokrwieniu mózgu. W badaniach prowadzonych na szczurach Sprague-Dawley [27] wykazano zmiany w ekspresji progranuliny, zwiększony poziom progranuliny w mikrogleju w rdzeniu oraz w nieuszkodzonych neuronach po wywołaniu doświadczalnego udaru niedokrwiennego. Poziom glikozylowanych izoform dojrzalej wydzielniczej progranuliny (88kDa) uległ obniżeniu, poziom izoform niedojrzałych (58-68 kDa) znacząco wzrósł w ciągu 24 i 72 godzin po reperfuzji. Badania *in vitro* wykazały występowanie niedojrzałych izoform wyłącznie w mikrogleju. Progranulina może zmniejszać skutki udaru niedokrwiennego za pomocą kilku mechanizmów, w tym zmniejszaniu zakłóceń bariery krew-mózg, redukcji zapaleń neurogennych i neuroprotekcję. PGRN może regulować przepuszczalność naczyń za pośrednictwem śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Hamowanie procesów zapalnych po niedokrwieniu następuje dzięki wydzielaniu przeciwzapalnej interleukiny-10 przez mikroglej. Działanie neuroprotektoryjne to hamowanie cytoplazmatycznych redystrybucji białka TDP-43 (zaangażowanego w procesy związane z regulacją transkrypcji i obróbką RNA). PGRN może również hamować wydzielanie cytokin prozapalnych oraz rekrutację neutrofilii związanych z niedokrwieniem mózgu. Uszkodzenie genu kodującego PGRN może spowodować u myszy zakłócenie w funkcjonowaniu bariery krew-mózg [27].

W badaniach prowadzonych przez Egashira i wsp. [16] ekspresja PGRN maleje po reperfuzji w mózgu myszy.

Progranulina działa przeciwzapalnie, jednak w stanie zapalnym po niedokrwieniu neutrofile i makrofagi wydzielają elastazy, które trawią PGRN do granulin, co zaostrza stan zapalny mózgu. W mysich modelach udaru niedokrwienego leczenie rekombinowaną progranuliną w 6-godzinym oknie terapeutycznym po zamknięciu tętnicy środkowej mózgu zmniejszyło obszar zawału i obrzęk mózgu. Nastąpiła poprawa wyników neurologicznych oraz zmniejszenie śmiertelności po 24 godzinach i 7 dniach po incydencie niedokrwicznym. Leczenie r-PGRN tłumilo także rekrutację neutrofilów do mózgu, co spowodowało zmniejszenie aktywacji NF- κ B (czynnika transkrypcyjnego) i MMP-9. Wynika z tego, że PGRN łagodzi skutki zapalenia indukowanego niedokrwieniem i reperfuzyją, a może to być spowodowane hamowaniem rekrutacji neutrofilów do mózgu [16].

W szczurzym modelu udaru niedokrwienego efekt terapeutyczny uzyskuje się dzięki podaniu progranuliny i aktywatora plazminogenu. Podawanie dożylnie rekombinowanej progranuliny zmniejsza obszar, który uległ uszkodzeniu oraz obrzęk mózgu, poprawiają się funkcje motoryczne. Wykazano, że r-PGRN redukuje ryzyko transformacji krwotocznej zawału mózgu. Progranulina zapewnia zatem ochronę naczyń, działa neuroprotekcynie m.in. poprzez związek z VEGF. Badania wykazały także, że niedokrwienne uszkodzenie neuronów może być spowodowane przez cięcie i cytoplazmatyczną redystrybucję TDP-43 (głównego białka w FTLD-TDP; związanego z regulacją transkrypcji i obróbką RNA). Progranulina może hamować rozszczepienie TDP-43 przez hamowanie kaspazy-3, co może wskazywać na jej wpływ w zapobieganiu niedokrwicznemu uszkodzeniu neuronów przez zachowanie funkcji TDP-43 [27].

Wyniki badań prowadzonych przez Xie i wsp. [53] dowodzą, iż PGRN jest biomarkerem, który dostarcza informacji na temat możliwej śmiertelności i niekorzystnych wyników w krótkoterminowej perspektywie dla pacjentów z udarem niedokrwicznym. Progranulina może być stosowana w celu oceny stopnia nasilenia oraz prognozowania w udarze niedokrwicznym. Stężenie progranuliny było znacznie wyższe u pacjentów z udarem niedokrwicznym niż u osób z grupy kontrolnej. W wyniku tej analizy stwierdzono także, iż BMI, toksyczność alkoholu, stężenie glukozy we krwi na czczo, cholesterol całkowity i HDL również zależą od poziomu PGRN przez jej zaangażowanie w procesy metaboliczne. Białko to uczestniczy także w procesach metabolicznych glikolipidów w rozwoju udaru niedokrwienego. Badania wykazały, że zwiększenie poziomu PGRN wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmierci lub dalszych powikłań po udarze niedokrwicznym [53].

Progranulina w uszkodzeniach wywołanych toksynami

Martens i wsp. [31] wykazali, że myszy pozbawione PGRN, po zadziałaniu na nie MPTP, czyli neurotoksyną powszechnie używaną w celu uszkodzenia neuronów dopaminergicznych istoty czarnej, była większa utrata neuronów w porównaniu do myszy typu dzikiego. Zwiększona utrata neuronów spowodowana była zwiększoną odpowiedzią zapalną mikrogleju. Również ubytek progranuliny w mikrogleju w mieszanych hodowlach zwiększał śmierć neuronów u myszy typu dzikiego bez wcześniejszego uszkodzenia. Mikroglej myszy pozbawionych progranuliny traktowany LPS (lipopolisacharyd)/IFN- γ (interferon gamma) wykazywał wzmocnioną odpowiedź zapalną. Badania te wykazują, że w wyniku niedoboru PGRN dochodzi do rozregulowania aktywacji mikrogleju, co zwiększa utratę neuronów po uszkodzeniu. Niedobór PGRN może więc spowodować zwiększoną utratę neuronów również w innych typach uszkodzeń wywołanych nie tylko toksynami [31].

PODSUMOWANIE

Progranulina, jak wskazują badania, jest białkiem plejotropowym, mogącym znaleźć w przyszłości zastosowanie w diagnostyce i zwalczaniu nie tylko chorób neurodegeneracyjnych. Zmiany w stężeniu lub strukturze PGRN mogą współuczestniczyć w patomechanizmach komórkowych odpowiedzi na różne czynniki, w tym genetyczne. Endogenna progranulina działa nie tylko ochronnie, m.in. na ludzkie neurony, ale również może łagodzić skutki ich destrukcji spowodowanej przez różne czynniki. Uzyskanie egzogennej progranuliny mogłoby umożliwić jej podawanie w wielu chorobach neurodegeneracyjnych, jak również w innych stanach patologicznych. Również czynniki zwiększające wytwarzanie i wydzielanie PGRN (m.in. inhibitory wakuolarnych ATP-az – bafilomycyna A, konkanamycyna A) mogą w przyszłości zostać wykorzystane do tworzenia nowych skutecznych terapii.

Równie ważne jak poznanie przyczyny choroby jest możliwość jej wczesnego wykrywania. Niskie poziomy progranuliny są często skorelowane z początkowymi objawami choroby lub występują jeszcze w okresach bezobjawowych u pacjentów ze stwierdzoną już mutacją progranuliny. Biomarkery, jako nieocenione i nieustannie rozwijające się źródło wiedzy biomedycznej, służą do precyzyjnej i stosunkowo łatwej diagnostyki wystąpienia choroby bądź określenia stopnia jej zaawansowania. Ustalenie norm stężeń progranuliny w różnych płynach ustrojowych ułatwiłoby rozpoznanie, a także rozpoczęcie wczesnego leczenia wielu chorób.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmed Z., Sheng H., Xu Y.F., Lin W.L., Innes A.E., Gass J., Yu X., Wuertzer C.A., Hou H., Chiba S., Yamanouchi K., Leissring M., Petrucelli L., Nishihara M., Hutton M.L. i wsp.: Accelerated lipofuscinosis and ubiquitination in granulin knockout mice suggest a role for progranulin in successful aging. *Am. J. Pathol.*, 2010; 177: 311-324
- [2] Baker M., Mackenzie I.R., Pickering-Brown S.M., Gass J., Rademakers R., Lindholm C., Snowden J., Adamson J., Sandovnick A.D., Rollinson S., Cannon A., Dwosh E., Neary D., Melguist S., Richardson A. i wsp.: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 2006; 442: 916-919
- [3] Berdyński M.: Badanie podłoża genetycznego otępienia czołowo-skroniowego i stwardnienia zanikowego bocznego (praca doktorska). Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa, 2014; 20-21
- [4] Bhandari V., Daniel R., Lim P.S., Bateman A.: Structural and functional analysis of a promoter of the human granulin/epithelin gene. *Biochem. J.*, 1996; 319: 441-447
- [5] Bhandari V., Giaid A., Bateman A.: The complementary deoxyribonucleic acid sequence, tissue distribution, and cellular localization of the rat granulin precursor. *Endocrinology*, 1993; 133: 2682-2689
- [6] Bhandari V., Palfree R.G., Bateman A.: Isolation and sequence of the granulin precursor cDNA from human bone marrow reveals tandem cystein-rich granulin domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 1715-1719
- [7] Bossù P., Salani F., Alberici A., Archetti S., Bellelli G., Galimberti D., Scarpini E., Spalletta G., Caltagirone C., Padovani A., Borroni B.: Loss of function mutations in the progranulin gene are related to pro-inflammatory cytokine dysregulation in frontotemporal lobar degeneration patients. *J. Neuroinflammation*, 2011; 8: 65
- [8] Byrnes K.R., Washington P.M., Knobloch S.M., Hoffman E., Faden A.I.: Delayed inflammatory mRNA and protein expression after spinal cord injury. *J. Neuroinflammation*, 2011; 8: 130
- [9] Capell A., Liebscher S., Fellerer K., Brouwers N., Willem M., Lammich S., Gijssels I., Bittner T., Carlson A.M., Sasse F., Kunze B., Steinmetz H., Jansen R., Dormann D., Sleegers K. i wsp.: Rescue of progranulin deficiency associated with frontotemporal lobar degeneration by alkalizing reagents and inhibition of vacuolar ATPase. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 1885-1894
- [10] Caroppo P., Le Ber I., Camuzat A., Clot F., Naccache L., Lamari F., De Septenville A., Bertrand A., Belliard S., Hannequin D., Colliot O., Brice A.: Extensive white matter involvement in patients with frontotemporal lobar degeneration: think progranulin. *JAMA Neurol.*, 2014; 71: 1562-1566
- [11] Cenik B., Sephton C.F., Dewey C.M., Xian X., Wei S., Yu K., Niu W., Coppola G., Coughlin S.E., Lee S.E., Dries D.R., Almeida S., Geschwind D.H., Gao F.B., Miller B.L. i wsp.: Suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) up-regulates progranulin transcription: rational therapeutic approach to frontotemporal dementia. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 16101-16108
- [12] Chen-Plotkin A.S., Xiao J., Geser F., Martinez-Lage M., Grossman M., Unger T., Wood E.M., Van Deerlin V.M., Trojanowski J.Q., Lee V.M.: Brain progranulin expression in GRN-associated frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.*, 2010; 119: 111-122
- [13] Daniel R., Daniels E., He Z., Bateman A.: Progranulin (acroganin/PC cell-derived growth factor/granulin-epithelin precursor) is expressed in the placenta, epidermis, microvasculature, and brain during murine development. *Dev. Dyn.*, 2003; 227: 593-599
- [14] Daniel R., He Z., Carmichael K.P., Halper J., Bateman A.: Cellular localization of gene expression for progranulin. *J. Histochem. Cytochem.*, 2000; 48: 999-1009
- [15] De Muyneck L., Van Damme P.: Cellular effects of progranulin in health and disease. *J. Mol. Neurosci.*, 2011; 45: 549-560
- [16] Egashira Y., Suzuki Y., Azuma Y., Takagi T., Mishiro K., Sugitani S., Tsuruma K., Shimazawa M., Yoshimura S., Kashimata M., Iwama T., Hara H.: The growth factor progranulin attenuates neuronal injury induced by cerebral ischemia-reperfusion through the suppression of neurotrophil recruitment. *J. Neuroinflammation*, 2013; 10: 105
- [17] Eriksen J.L., Mackenzie I.R.: Progranulin: normal function and role in neurodegeneration. *J. Neurochem.*, 2008; 104: 287-297
- [18] Finch N., Baker M., Crook R., Swanson K., Kuntz K., Surtees R., Bisceglia G., Rovelet-Lecrux A., Boeve B., Petersen R.C., Dickson D.W., Younkin S.G., Deramecourt V., Crook J., Graff-Radford N.R. i wsp.: Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain*, 2009; 132: 583-591
- [19] Ghidoni R., Paterlini A., Albertini V., Binetti G., Benussi L.: Losing protein in the brain: the case of progranulin. *Brain Res.*, 2012; 1476: 172-182
- [20] Ghidoni R., Paterlini A., Benussi L.: Circulating progranulin as a biomarker for neurodegenerative diseases. *Am. J. Neurodegener. Dis.*, 2012; 1: 180-190
- [21] Goedert M., Spillantini M.G.: Frontotemporal lobar degeneration through loss of progranulin function. *Brain*, 2006; 129: 2808-2810
- [22] Hrabal R., Chen Z., James S., Bennett H.P., Ni F.: The hairpin stack fold, a novel protein architecture for a new family of protein growth factors. *Nat. Struct. Biol.*, 1996; 3: 747-752
- [23] Hu F., Padukkavidana T., Vaegter C.B., Brady O.A., Zheng Y., Mackenzie I.R., Feldman H.H., Nykjaer A., Strittmatter S.M.: Sortilin-mediated endocytosis determines levels of the frontotemporal dementia protein, progranulin. *Neuron*, 2010; 68: 654-667
- [24] Jackman K., Kahles T., Lane D., Garcia-Bonilla L., Abe T., Capone C., Hochrainer K., Voss H., Zhou P., Ding A., Anrather J., Iadecola C.: Progranulin deficiency promotes post-ischemic blood-brain barrier disruption. *J. Neurosci.*, 2013; 33: 19579-19589
- [25] Johnston C., Jiang W., Chu T., Levine B.: Identification of genes involved in the host response to neurovirulent alphavirus infection. *J. Virol.*, 2001; 75: 10431-10445
- [26] Josephs K.A., Ahmed Z., Katsuse O., Parisi J.F., Boeve B.F., Knopman D.S., Petersen R.C., Davies P., Duara R., Graff-Radford N.R., Uitti R.J., Rademakers R., Adamson J., Baker M., Hutton M.L. i wsp.: Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusion with progranulin gene (PGRN) mutations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2007; 66: 142-151
- [27] Kanazawa M., Kawamura K., Takahashi T., Miura M., Tanaka Y., Koyama M., Toriyabe M., Igarashi H., Nakada T., Nishihara M., Nishizawa M., Shimohata T.: Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke. *Brain*, 2015; 138: 1932-1948
- [28] Le Ber I., Camuzat A., Hannequin D., Pasquier F., Guedj E., Rovelet-Lecrux A., Hahn-Barma V., van der Zee J., Clot F., Bakchine S., Puel M., Ghanim M., Lacomblez L., Mikol J., Deramecourt V. i wsp.: Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain*, 2008; 131: 732-746
- [29] Mackenzie I.R., Baker M., Pickering-Brown S., Hsiung G.Y., Lindholm C., Dwosh E., Gass J., Cannon A., Rademakers R., Hutton M., Feldman H.H.: The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene. *Brain*, 2006; 129: 3081-3090
- [30] Mackenzie I.R., Rademakers R.: The molecular genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: recent developments. *Neurogenetics*, 2007; 8: 237-248

- [31] Martens L.H., Zhang J., Barmada S.J., Zhou P., Kamiya S., Sun B., Min S.W., Gan L., Finkbeiner S., Huang E.J., Farese R.V. Jr.: Progranulin deficiency promotes neuroinflammation and neuron loss following toxin-induced injury. *J. Clin. Invest.*, 2012; 122: 3955-3959
- [32] Mateo I., González-Aramburu I., Pozueta A., Vázquez-Higuera J.L., Rodríguez-Rodríguez E., Sánchez-Juan P., Calero M., Dobato J.L., Infante J., Berciano J., Combarros O.: Reduced serum progranulin level might be associated with Parkinson's disease risk. *Eur. J. Neurol.*, 2013; 20: 1571-1573
- [33] Matzilevich D.A., Rall J.M., Moore A.N., Grill R.J., Dash P.K.: High-density microarray analysis of hippocampal gene expression following experimental brain injury. *J. Neurosci. Res.*, 2002; 67: 646-663
- [34] Michalak S.: Znaczenie badań laboratoryjnych w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych. W: *Choroby neurodegeneracyjne problemem XXI wieku*, red.: K. Sawiński. Wielkopolskie Stowarzyszenie Wolontariuszy Opieki Paliatywnej „Hospicjum domowe”, Poznań, 2015: 19-32
- [35] Moretti D.V., Benussi L., Fostinelli S., Ciani M., Binetti G., Ghidoni R.: Progranulin mutations affects brain oscillatory activity in fronto-temporal dementia. *Front. Aging Neurosci.*, 2016; 8: 35
- [36] Naphade S.B., Kigerl K.A., Jakeman L.B., Kostyk S.K., Popovich P.G., Kuret J.: Progranulin expression is upregulated after spinal contusion in mice. *Acta Neuropathol.*, 2010; 119: 123-133
- [37] Nicholson A.M., Finch N.A., Rademakers R.: Human genetics as a tool to identify progranulin regulators. *J. Mol. Neurosci.*, 2011; 45: 532-537
- [38] Nicholson A.M., Finch N.A., Thomas C.S., Wojtas A., Rutherford N.J., Mielke M.M., Roberts R.O., Boeve B.F., Knopman D.S., Petersen R.C., Rademakers R.: Progranulin protein levels are differently regulated in plasma and CSF. *Neurology*, 2014; 82: 1871-1878
- [39] Nicholson A.M., Gass J., Petrucelli L., Rademakers R.: Progranulin axis and recent development in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimers Res. Ther.*, 2012; 4: 4
- [40] Perry D.C., Lehmann M., Yokoyama J.S., Karydas A., Lee J.J., Coppola G., Grinberg L.T., Geschwind D., Seeley W.W., Miller B.L., Rosen H., Rabinovici G.: Progranulin mutations as risk factors for Alzheimer disease. *JAMA Neurol.*, 2013; 70: 774-778
- [41] Petoukhov E., Fernando S., Mills F., Shivji F., Hunter D., Krieger C., Silverman M.A., Bamji S.X.: Activity-dependent secretion of progranulin from synapses. *J. Cell Sci.*, 2013; 126: 5412-5421
- [42] Piechota M., Sunderland P.: Starzenie neuronów. *Postępy Biochem.*, 2014; 60: 177-186
- [43] Rademakers R., Baker M., Gass J., Adamson J., Huey E.D., Momeni P., Spina S., Coppola G., Karydas A.M., Stewart H., Johnson N., Hsiung G.Y., Kelley B., Kuntz K., Steinbart E. i wsp.: Phenotypic variability associated with progranulin haploinsufficiency in patients with the common 1477C > T (Arg 493X) mutation: an international initiative. *Lancet Neurol.*, 2007; 6: 857-868
- [44] Ryan C.L., Baranowski D.C., Chitramuthu B.P., Malik S., Li Z., Cao M., Minotti S., Durham H.D., Kay D.G., Shaw C.A., Bennett H.P., Bateman A.: Progranulin is expressed within motor neurons and promotes neuronal cell survival. *BMC Neurosci.*, 2009; 10: 130
- [45] Shankaran S.S., Capell A., Hruscha A.T., Fellerer K., Neumann M., Schmid B., Haass C.: Missense mutations in the progranulin gene linked to frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-immunoreactive inclusions reduce progranulin production and secretion. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 1744-1753
- [46] Sheng J., Su L., Xu Z., Chen G.: Progranulin polymorphism rs5848 is associated with increased risk of Alzheimer's disease. *Gene*, 2014; 542: 141-145
- [47] Shoyab M., McDonald V.L., Byles C., Todaro G.J., Plowman G.D.: Epithelins 1 and 2: Isolation and characterization of two cystein-rich growth-modulating proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 7912-7916
- [48] Tang W., Lu Y., Tian Q.Y., Zhang Y., Guo F.J., Liu G.Y., Syed N.M., Lai Y., Lin E.A., Kong L., Su J., Yin F., Ding A.H., Zanin-Zhorov A., Dustin M.L. i wsp.: The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science*, 2011; 332: 478-484
- [49] Tapia L., Milnerwood A., Guo A., Mills F., Yoshida E., Vasuta C., Mackenzie I.R., Raymond L., Cynader M., Jia W., Bamji S.X.: Progranulin deficiency decreases gross neural connectivity but enhances transmission at individual synapses. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 11126-11132
- [50] Toh H., Chitramuthu B.P., Bennett H.P., Bateman A.: Structure, function, and mechanism of progranulin; the brain and beyond. *J. Mol. Neurosci.*, 2011; 45: 538-548
- [51] Van Deerlin V.M., Sleiman P.M., Martinez-Lage M., Chen-Plotkin A., Wang L.S., Graff-Radford N.R., Dickson D.W., Rademakers R., Boeve B.F., Grossman M., Arnold S.E., Mann D.M., Pickering-Brown S.M., Seelaar H., Heutink P. i wsp.: Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nat. Genet.*, 2010; 42: 234-239
- [52] Whitwell J.L., Weigand S.D., Boeve B.F., Senjem M.L., Gunter J.L., DeJesus-Hernandez M., Rutherford N.J., Baker M., Knopman D.S., Wszolek Z.K., Parisi J.E., Dickson D.W., Petersen R.C., Rademakers R., Jack C.R. Jr. i wsp.: Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain*, 2012; 135: 794-806
- [53] Xie S., Lu L., Liu L., Bi G., Zheng L.: Progranulin and short-term outcome in patients with acute ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.*, 2016; 23: 648-655
- [54] Yin F., Banerjee R., Thomas B., Zhou P., Qian L., Jia T., Ma X., Ma Y., Iadecola C., Beal M.F., Nathan C., Ding A.: Exaggerated inflammation, impaired host defense, and neuropathology in progranulin-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 2010; 207: 117-128

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.