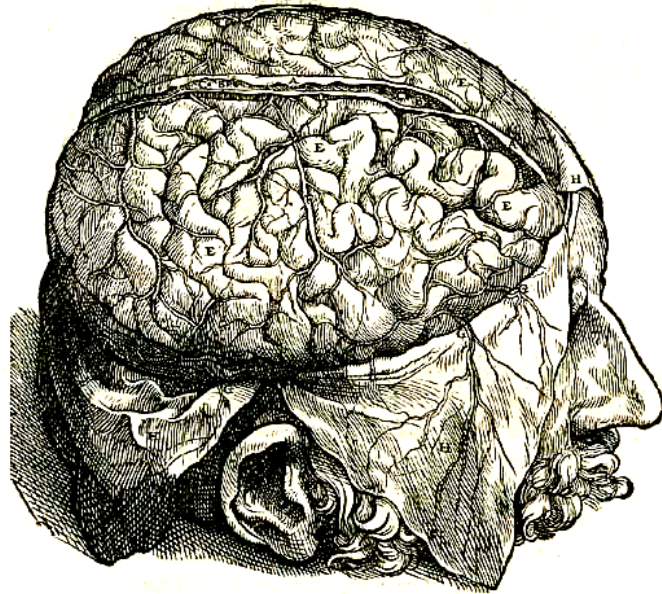


SECVNDA SEPTIMI LIBRI FIGVRA



SECVNDÆ FIGVRAE, HVSDEMQUE CHARA-
cterum Index.

PRÆSENS figura sectionis serie primam subsequens, tertium duræ membranæ sinum (quem prima figura C aliquot insignitum gerit) longa sectione secundum capitis longitudinem ducta ad apertum demonstrat. Insuper ad huius tertij sinus latera, per capitis quoque longitudinem duas deduxi sectiones, utrinque nimirum ad sinum singulas, quæ duram membranam duntaxat penetrarunt, et duræ membranæ latera ab ea membranæ separavit parte, quæ dextram cerebri partem à sinistra dirimit, atque in subsequenti figura tribus D insignietur. Præter tres iam commemoratas sectiones utrinque aliâ quoque molitus sum, quæ ab aure ad verticem pertingēs, solum

De humani corporis fabrica libri septem
Andrés Vesalio

Genetyka chorób neurologicznych o późnym początku

Maciej Geremek
Zakład genetyki Medycznej IMiD



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

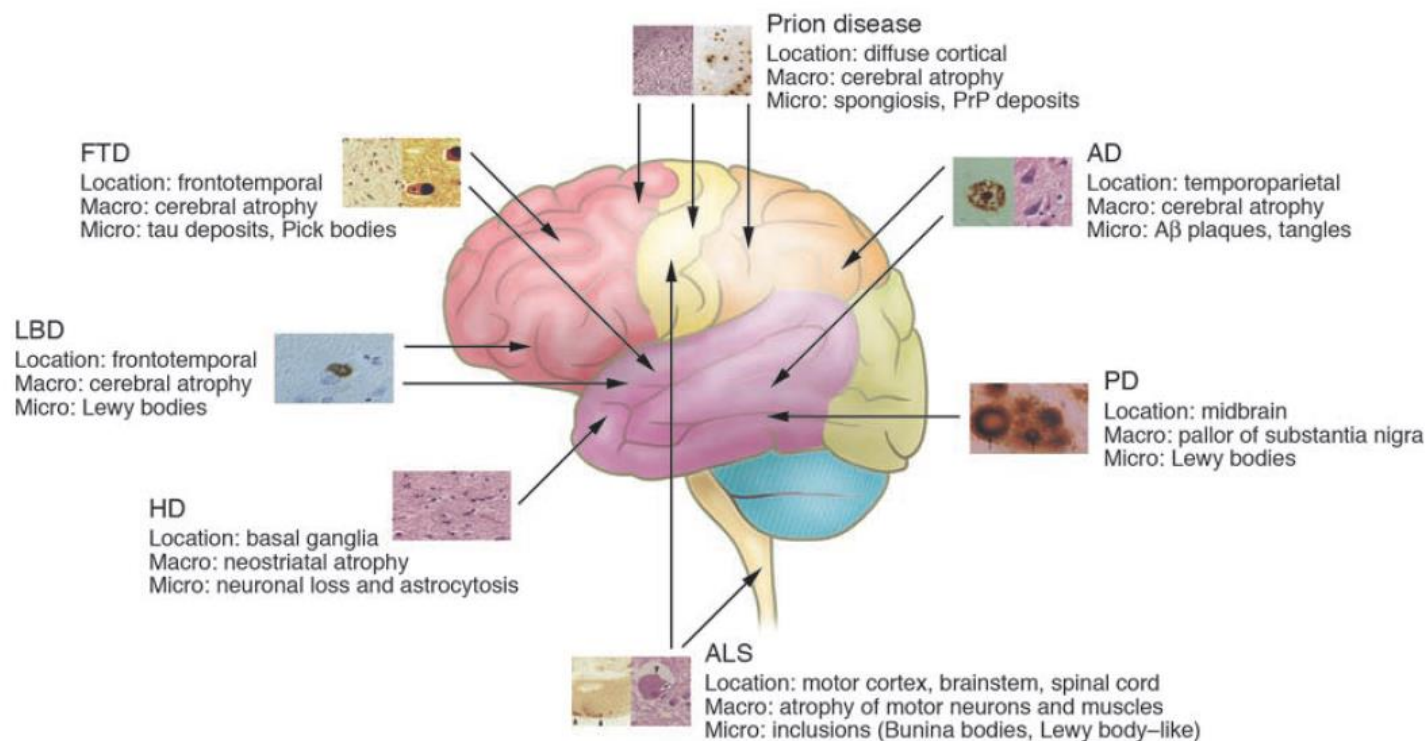
Choroby neurologiczne o późnym początku

- Choroby naczyniowe
- Choroby nerwowo-mięśniowe
- Zespoły otępienne
- Choroby układu pozapiramidowego
- Choroby neuronu ruchowego i rdzenia
- Choroby przekąźnictwa nerwowo-mięśniowego
- Padaczka
- Zakażenia układu nerwowego
- Neuroonkologia
- Zawroty i bóle głowy

Neurodegeneracja

- Zespoły otępienne
 - **Choroba Alzheimera**
 - **Otępienia czołowo-skroniowe**
- Choroby układu pozapiramidowego
 - Ataksje rdzeniowo-mózdkowe
 - Choroba Huntingtona
 - **Choroba Parkinsona**
- Choroby neuronu ruchowego
 - **Stwardnienie zanikowe boczne**

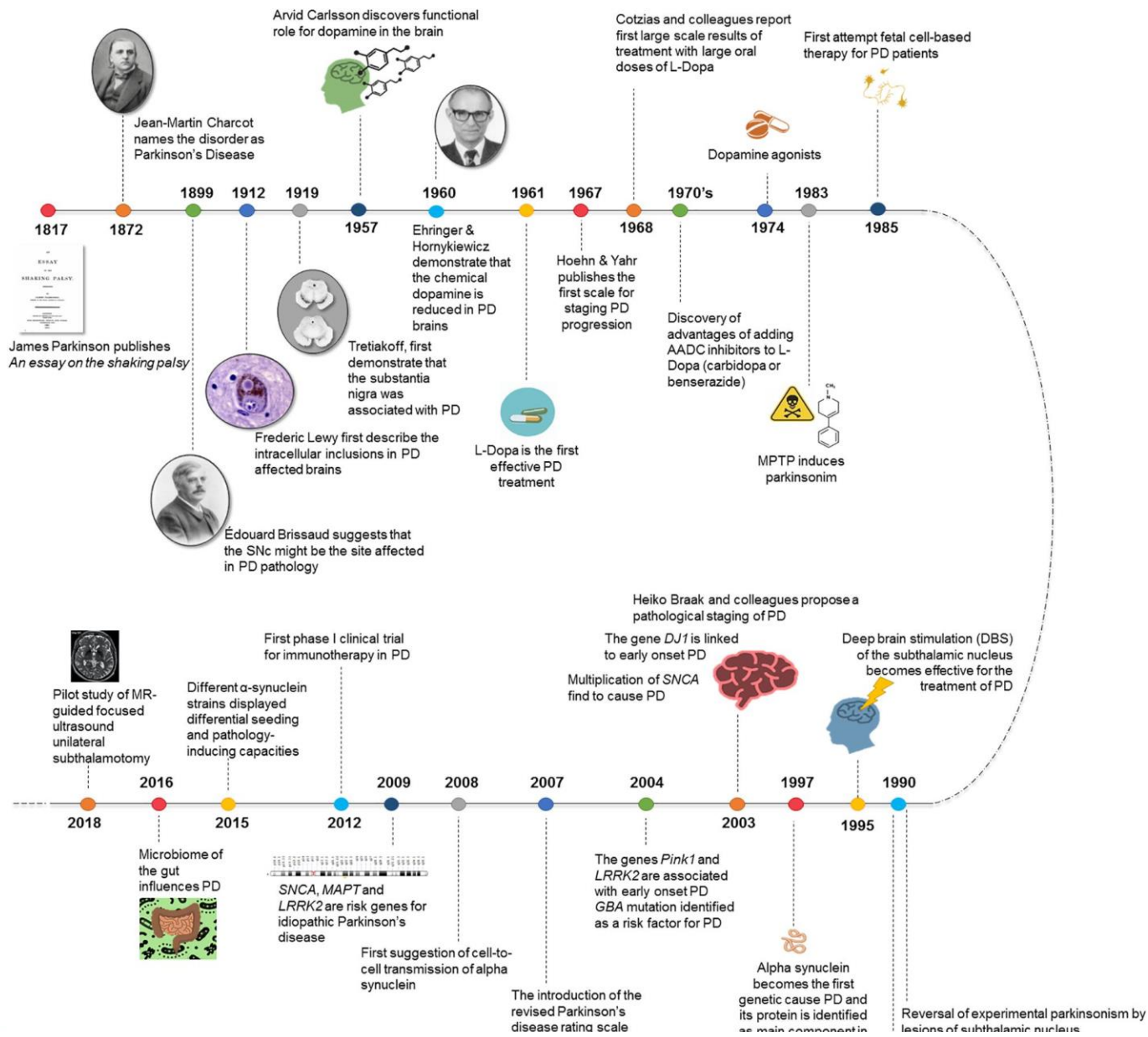
Choroby neurodegeneracyjne klasyfikowane są z perspektywy neuropatologicznej



Lars Bertam et al. 2005

Plan prezentacji

- Choroba Parkinsona – jako model choroby neurodegeneracyjnej
 - Perspektywa historyczna – to ona definiuje nasze spojrzenie na chorobę
 - Obraz kliniczny, epidemiologia i problemy diagnostyczne
 - Odziedziczalność – ile genetyki jest w chorobie Parkinsona
 - Sporadyczna oraz autosomalna dominująca i recesywna postać – rola wieku zachorowania
 - Korelacje genotyp-fenotyp: *SNCA* *PRKN* i *LRRK2*
- Choroba Alzheimerera – znajomy już model genetyczny
- Zwyródnienie czołowo-skroniowe – rozpoznanie genetyczne, neuropatologiczne czy kliniczne
- Stwardnienie zanikowe boczne – genetyka bestii
- W tle będzie pytanie czy warto jeśli tak to komu i dlaczego robić diagnostyczne badania genetyczne - a jeśli nie to co zrobić żeby było warto



JAMES PARKINSON 1755 – 1824

Parkinsonizm

- drżenia
- spowolnienie (bradykinezja)
- zubożenie ruchów
- Zaburzenia postawy ciała
- hipomimia
- monotonna mowa
- sztywność mięśni

“Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.”

P.A. Lewis / A Short Biography of James Parkinson

183

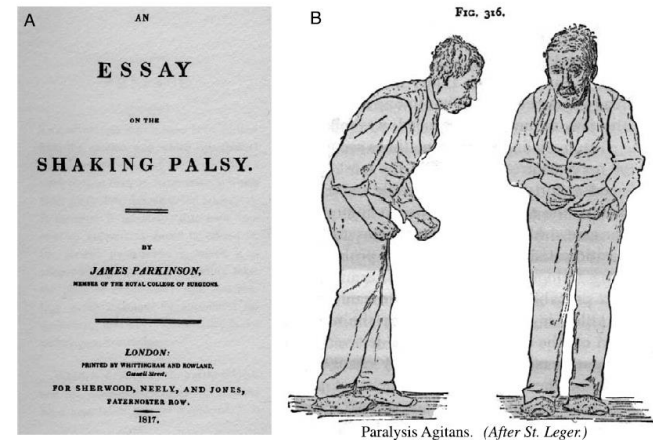
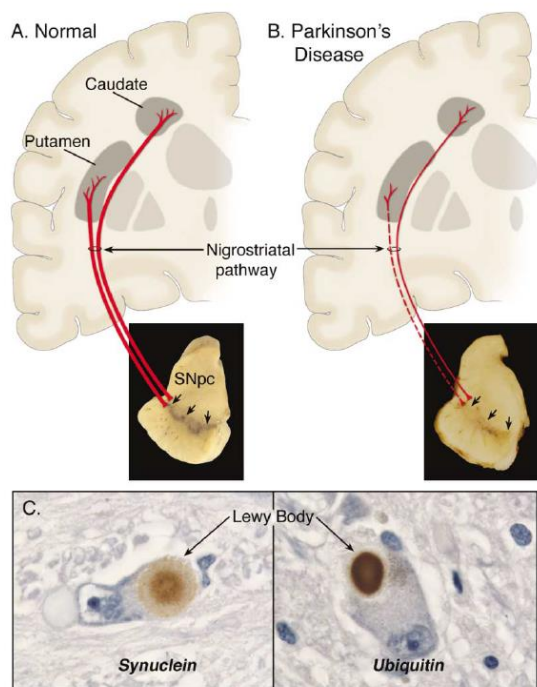


Fig. 2. James Parkinson's legacy to the field of neurology (A) The frontispiece to his essay on the Shaking Palsy, written in 1817. (B) An illustration of an individual with Parkinson's disease from William Gower's work *Manual of the Diseases of the Nervous System* written in 1886.

Choroba Parkinsona jest chorobą postępującą



Kluczowe dla neuropatologicznego obrazu choroby Parkinsona są zanik komórek dopaminergicznych, glejoza i odbarwienie części zbitej istoty czarnej. **W momencie pojawienia się objawów choroby czyli często też pierwszej wizyty u lekarza ponad 60% komórek dopaminergicznych istoty czarnej uległo zniszczeniu. Proces neurodegeneracyjny rozpoczyna się prawdopodobnie 5-10 lat wcześniej**

Ciała Lewy'ego złożone są z agregatów białkowych: **a-Synukleiny**, Calcium-calmodulin-dependent protein kinase II, Calbindin D28K, **DJ-1**, **14-3-3**, Microtubule-associated protein 2, NFkB, ROC1, Sphingomyelin, **Superoxide dismutase 1**, Superoxide dismutase 2, Synaptic vesicle-specific protein, Synphilin-1, Synaptophysin, Tau, TorsinA, Tubulin, Tyrosine hydroxylase, Ubiquitin, Ubiquitin C-terminal hydroxylase

Kryteria rozpoznania choroby Parkinsona są kryteriami klinicznymi

Table 1. The United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria.

Step 1. Diagnosis of Parkinsonism	Step 2. Exclusion criteria for PD	Step 3. Supportive criteria for PD (≥3 required for definite diagnosis)
Bradykinesia ^(a) and ≥1 of the following: Muscular rigidity; 4–6 Hz rest tremor; Postural instability ^(b) .	Repeated strokes with stepwise progression Repeated head injury Definite encephalitis Oculogyric crises Use of neuroleptic or dopamine-depleting agents at onset of symptoms >1 affected relative Sustained remission Strictly unilateral features after 3 y Supranuclear gaze palsy Cerebellar signs Early severe disautonomy Early severe dementia with disturbances of memory, language or praxis Babinski sign Cerebral tumor or communicating hydrocephalus on neuroimaging Negative response to large doses of levodopa (malabsorption excluded) Exposure to known neurotoxin (e.g. MPTP)	Unilateral onset Rest tremor Progressive disorder Persistent asymmetry affecting side of onset most Excellent response (70–100%) to levodopa Severe levodopa-induced chorea Levodopa response for ≥5 y Clinical course of ≥10 y

PD: Parkinson's disease; MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; y: years; ^(a)Delayed onset of voluntary movement with increasing reduction of amplitude and speed of repetitive movements; ^(b)Unrelated to primary visual, cerebellar, vestibular or proprioceptive dysfunction.

L-DOPA (od ang. dihydroxyphenylalanine)

„Przykuci do łóżka pacjenci, którzy nie byli w stanie usiąść, pacjenci którzy posadzeni nie byli w stanie wstać, pacjenci którzy stojąc nie mogli wykonać kroku wykonywali te wszystkie czynności z łatwością po L-dopie. Chodzili w sposób normalny, mogli nawet biegać i skakać. Ich bezdźwięczna i niewyraźna mowa stawała się głośna i czysta jak u zdrowej osoby.” (Birmakmayer i Hornykowicz 1961)

Chorobę Parkinsona można „zobaczyć”

- Hipomimiczna, pozbawiona emocji twarz
- Pochylona sylwetka
- Chód drobnymi krokami, „szurający”
- Drżenie spoczynkowe, jednostronne
- Brak balansowania jedną kończyną górną podczas chodzenia
- Ścisza, monotonna mowa

Jarosław Sławek 2014

Obraz kliniczny nie jest aż tak jednorodny – objawy pozaruchowe

Neuropsychiatryczne:

- depresja (dotyczy około 20% chorych, pozostałe przypadki to depresja lekka lub dystymia)
- otępienie (dotyczy 20–30% chorych, ale w miarę rozwoju choroby ryzyko wzrasta)
- lęk
- apatia
- zaburzenia psychiatryczne (zwykle o charakterze omamów wzrokowych)
- zaburzenia zachowania — (na przykład zespół zaburzeń kontroli impulsów, dysregulacji dopaminowej)

Autonomiczne:

- zaburzenia seksualne (zaburzenia erekcji)
- zaparcia
- zaburzenia w oddawaniu moczu (szczególnie w nocy — nokturia)
- hipotonia ortostatyczna (grozi upadkami)
- nadpotliwość (poty nocne)

Zaburzenia snu:

- trudności w zasypianiu i fragmentacja snu — nadmierna senność w ciągu dnia
- zaburzenia snu w fazie REM (RBD, REM-sleep behaviour disorder)
- zespół niespokojnych nóg (RLS, restless legs syndrome)

Inne:

- ból
- diplopia
- hiposmia
- łojotokowe zapalenie skóry (naoliwiona twarz)
- nadmierne ślinienie

Jarosław Sławek 2014

Leczenie objawowe nie jest aż tak skuteczne

W ciągu 3-5 lat tzw. okresu miesiąca miodowego u połowy pacjentów pojawiają się:

Fluktuacje ruchowe

- Przewidywalne końca dawki („wyczerpania”)
- Nieprzewidywalne
- Brak odpowiedzi na dawkę
- Opóźniona odpowiedź
- Częściowa odpowiedź na dawkę
- Pogorszenie na początku dawki
- Znaczące pogorszenie na końcu dawki
- Zjawisko „włączania” i „wyłączania” — „on-off”

Dyskinezy

- Szczytu dawki
- Płásawica/dystonia/balizm
- Dyskinezy oczne
- Mioklonie
- Oddechowe
- Okresu „wearing-off”
- Dwufazowe

Jarosław Ślawek
Choroba Parkinsona — jak właściwie rozpoznano, skutecznie i bezpiecznie leczyć?

Tabela 6

Główne leki stosowane w leczeniu zaburzeń ruchowych choroby Parkinsona

Lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy (karbidopa: Sinemet®, Nakom®; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Sinemet CR®, benserazydem: Madopar®; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Madopar HBS®), System Duodopa® (postać dojelitowa) — lewodopa jest prekursorem dopaminy (ta nie przechodzi przez barierę krew/mózg). Lewodopa powoduje niekiedy euforyzację i samowolne zwiększanie przez chorego dawek leku, co skutkuje pobudzeniem i dyskinezami — zespół dysregulacji dopaminowej

Agoniści dopaminy: ropinirol (Requip®, doustny; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Requip ModuTab i wiele generycznych postaci dostępnych w Polsce: Aropilo SR, Nironovo SR, Polpix SR, Rolpryna SR, Raponer SR etc.), pramipeksol (Mirapexin®, Sifrol®, doustny), piribedil (Pronoran®, doustny), rotygotyna (Neupro®, system transdermalny), apomorfina (ApoGo®, Dacepton®, system parenteralny — wygodne podawanie) — leki te działają bezpośrednio na postsynaptyczne receptory dopaminowe z pominięciem degenerujących zakończeń presynaptycznych, które są substratem anatomicznym i biochemicznym dla przetwarzania lewodopy w dopaminę, wygodne podawane raz na dobę; leków o przedłużonym uwalnianiu nie wolno kruszyć i rozdrabniać — ryzyko nasilonych działań niepożądanych. Leki te powodują u części chorych obrzęki wokół kostek, napady senności, zaburzenia kontroli impulsów, jak hiperseksualizm, patologiczny hazard czy uzależnienie od Internetu

Inhibitory MAO-B: selegilina (Jumex®, Segan®), rasagilina (Azilect®), leki doustne — leki te hamują rozkład dopaminy i w ten sposób zwiększają jej działanie. Selegilina powinna być podawana najpóźniej o 16.00 — jej metabolity mogą powodować zaburzenia zasypiania

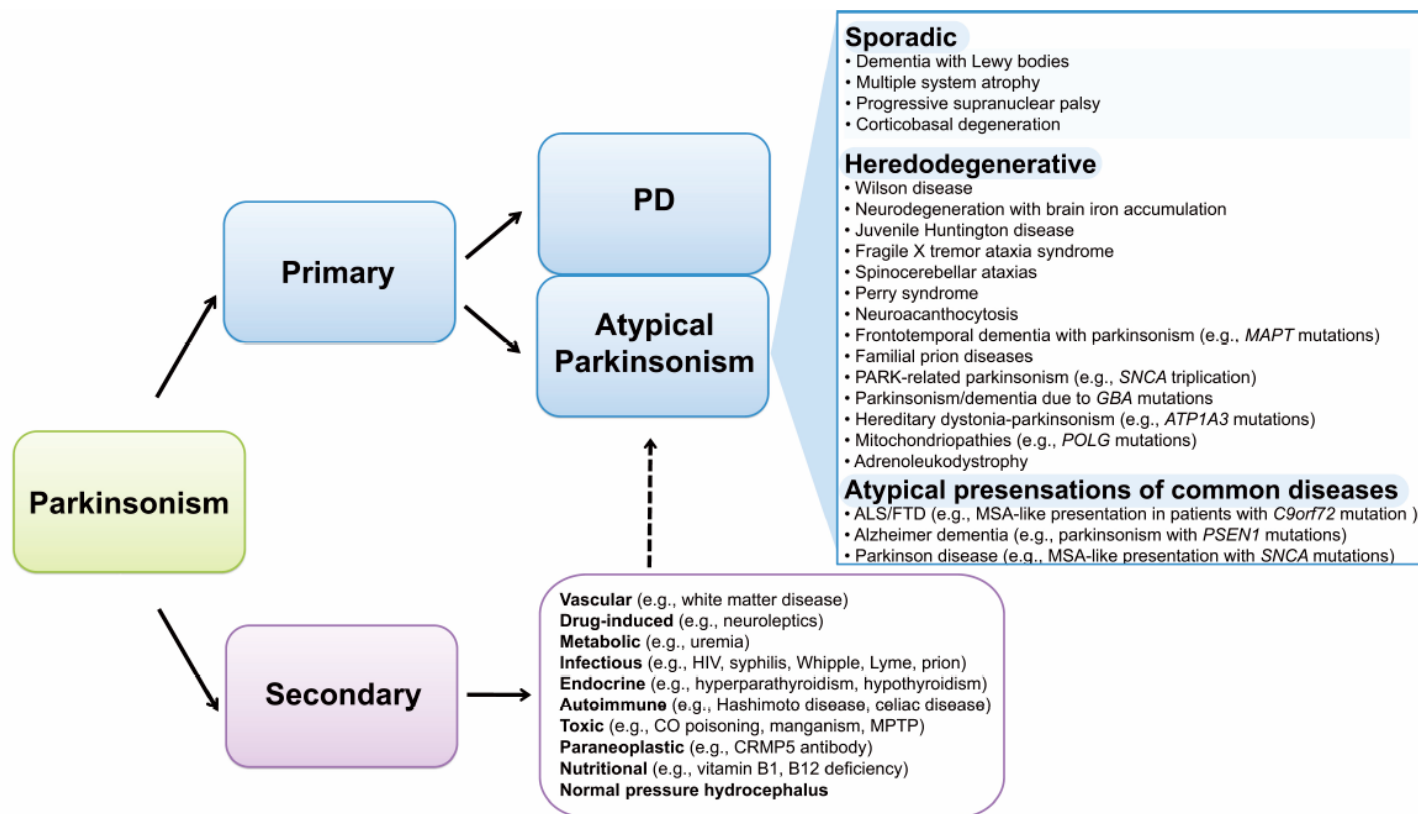
Inhibitory COMT: tolkapon (Tasmar®), entakapon (Comtess®, oba leki doustne) — leki te zwiększają działanie lewodopy przez hamowanie jej rozkładu (poza MAO-B druga ścieżka metabolizmu). W pierwszym okresie leczenia dawać mogą biegunki. Tolkapon jest lekiem drugiego rzutu — z uwagi na ryzyko zapalenia wątroby wymagany ścisły nadzór hepatologiczny

Amantadyna (Amantix®, Viregyt®, leki doustne i Amantix®: parenteralne — dożylnie) — lek o wielorakim i nie do końca poznanym działaniu, zwiększa ilość uwalnianej lewodopy, hamuje receptory dla kwasu glutaminowego. Rekomendowany jako lek zmniejszający dyskinezy płásawicze po lewodopie. Może dawać obrzęki wokół kostek i marmurkowatość skóry (*livedo reticularis*) oraz zaburzenia zasypiania, podawać do godziny 16.00. Przeciwwskazane w jaskrze

Antycholinergiki (doustne: triheksyfenidyl — Parkopan®, doustne i parenteralne — dożylnie i domięśniowe: biperiden — Akineton®) — działają hamująco na układ cholinergiczny, grupa leków obecnie bardzo rzadko stosowana, nasila zaburzenia poznawcze, stymuluje zaburzenia psychiatryczne. Przeciwwskazane w jaskrze

Problemy diagnostyczne

- Parkinsonizm
- drżenie
- spowolnienie ruchów
- zubożenie ruchów
- zaburzenia postawy
- hipomimia
- monotonna mowa
- sztywność mięśni



Sholtz et al. 2015

Rola czynników genetycznych - badania bliźniąt – rola wieku zachorowania

$$\text{Concordance} = \frac{C}{C+D}$$

C – liczba zgodnych
D – liczba niezgodnych

TABLE 3. Concordance, Risk, and Heritability (h^2)

PD Dx age in twin-1	Zygosity ^a	Concordant Pairs ^b	Concordance		MZ:DZ Concordance Ratio (95% CI) and Heritability (h^2)		MZ:DZ Hazard Ratio (95% CI)
			Pairwise	Probandwise	Pairwise	Probandwise	
Overall	MZ	16 ⁴ /96	0.17	0.20	1.48 (0.76–2.87) (h^2) = 0.23	1.57 (0.86–2.88) (h^2) = 0.27	1.35 (0.66–2.77)
	DZ	14 ² /124	0.11	0.13			
≤50	MZ	4 ² /6	0.67 ^c	0.75 ^d	3.33 (0.9–13.0) (h^2) = 0.76	3.75 (1.02–13.8) (h^2) = 0.83	3.76 (0.68–20.7)
	DZ	2 ⁰ /10	0.20	0.20			
>50	MZ	12 ² /88	0.14	0.16	1.38 (0.64–2.97) (h^2) = 0.20	1.35 (0.67–2.73) (h^2) = 0.19	1.24 (0.55–2.82)
	DZ	11 ² /111	0.10	0.12			

^aZygosity is unknown for three discordant pairs, all with onset >50 (data not shown).
^bSuperscript represents the number of doubly ascertained pairs.
 Numbers do not add up because onset age is unknown for two discordant MZ pairs, two discordant DZ pairs, and one concordant DZ pair.
^cExact p = 0.11 for MZ vs DZ concordance.
^dExact p = 0.054 for MZ vs DZ concordance.
 PD = Parkinson's disease; MZ = monozygotic; DZ = dizygotic.

Geny związane z autosomalnie dominującym dziedziczeniem PD

Gene	Mutation	Note	Year of discovery	Proposed disease mechanism	Inheritance	Frequency	GWAS	Multiple independent families reported	Functional evidence	Negative reports published	Confidence as actual PD gene
SNCA	Missense or multiplication	Often with dementia	1997	Gain of function overexpression	Dominant	Very rare	Yes	++	++	+	Very high
UCHL1	Missense	..	1998	Loss of function?	Dominant	Unclear	No	–	+	–	Low
LRRK2	Missense	..	2004	Gain of function	Dominant	Common	Yes	++	++	+	Very high
POLG	Missense or loss of function	Atypical PD	2004	Loss of function?	Dominant	Rare	No	++	+	+	High
HTRA2	Missense	..	2005	Unclear	Dominant	Unclear	No	–	+	–	Low
GIGYF2	Missense	..	2008	Unclear	Dominant	Unclear	No	+	+	–	Low
EIF4G1	Missense	..	2011	Unclear	Dominant	Unclear	No	–	+	–	Low
VPS35	Missense	..	2011	Loss of function	Dominant	Very rare	No	++	+	+	Very high
DNAJC13	Missense	Same family as TMEM230	2014	Unclear	Dominant	Unclear	No	+	+	–	Low
TMEM230	Missense	Same family as DNAJC13	2016	Loss of function?	Dominant	Unclear	No	–	+	–	Low
LRP10	Missense or loss of function	..	2018	Loss of function?	Dominant	Unclear	No	–	+	–	Low
GBA	Missense or loss of function	..	2009	Likely loss of function	Dominant (incomplete penetrance)	Common	Yes	++	++	+	Very high

Blauwendraat et al. 2019

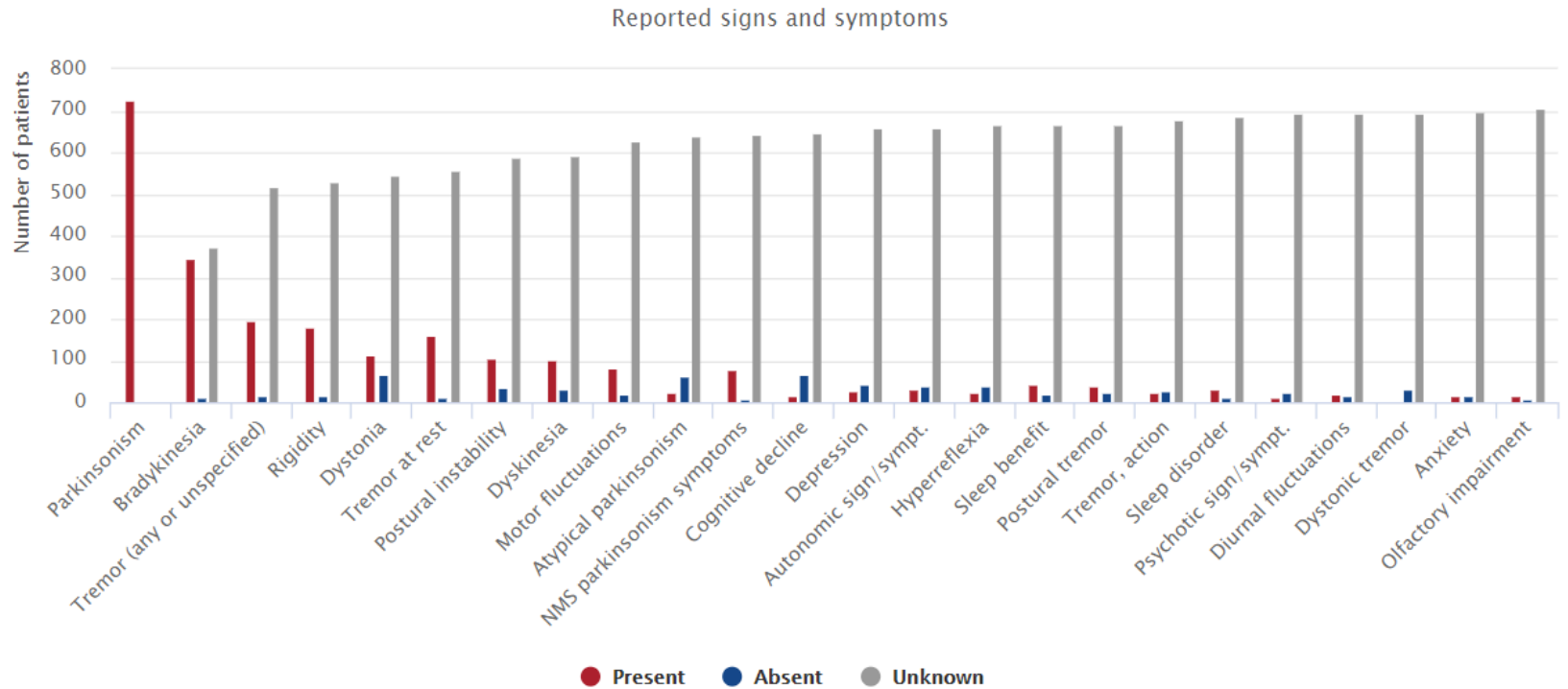
Geny związane z autosomalnie recesywnym dziedziczeniem PD

Gene	Mutation	Note	Year of discovery	Proposed disease mechanism	Inheritance	Frequency	GWAS	Multiple independent families reported	Functional evidence	Negative reports published	Confidence as actual PD gene
PRKN	Missense or loss of function	Often early onset	1998	Loss of function	Recessive	Rare	No	++	++	+	Very high
PARK7	Missense	Often early onset	2003	Loss of function	Recessive	Very rare	No	++	++	+	Very high
PINK1	Missense or loss of function	Often early onset	2004	Loss of function	Recessive	Rare	No	++	++	+	Very high
ATP13A2	Missense or loss of function	Atypical PD	2006	Loss of function	Recessive	Very rare	No	++	++	+	Very high
FBXO7	Missense	Often early onset	2008	Loss of function	Recessive	Very rare	No	++	++	+	Very high
PLA2G6	Missense or loss of function	Often early onset	2009	Loss of function	Recessive	Rare	No	++	++	+	Very high
DNAJC6	Missense or loss of function	Often early onset	2012	Loss of function	Recessive	Very rare	No	++	+	+	High
SYNJ1	Missense or loss of function	Often atypical PD	2013	Loss of function	Recessive	Very rare	No	++	+	+	High
VPS13C	Missense or loss of function	..	2016	Loss of function	Recessive	Rare	Yes	++	+	+	High

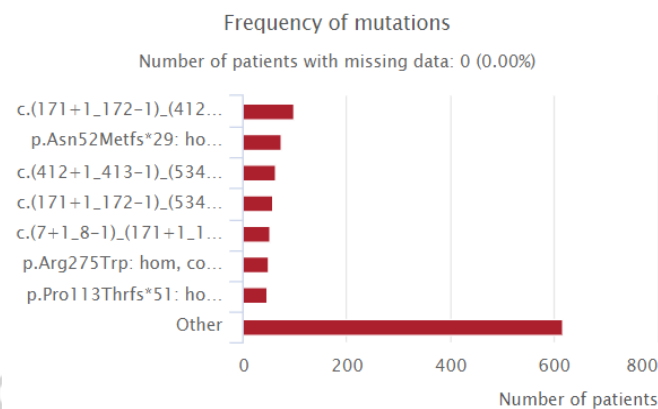
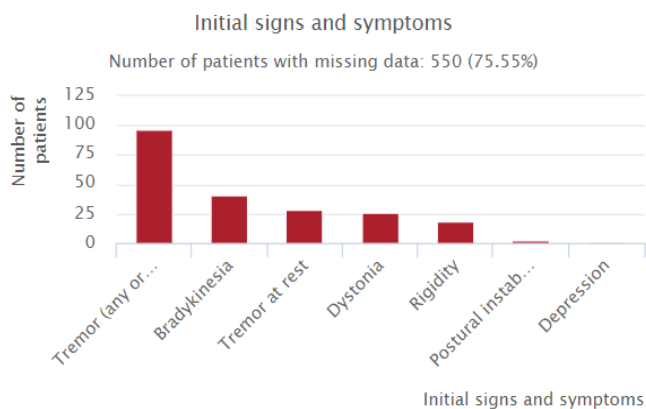
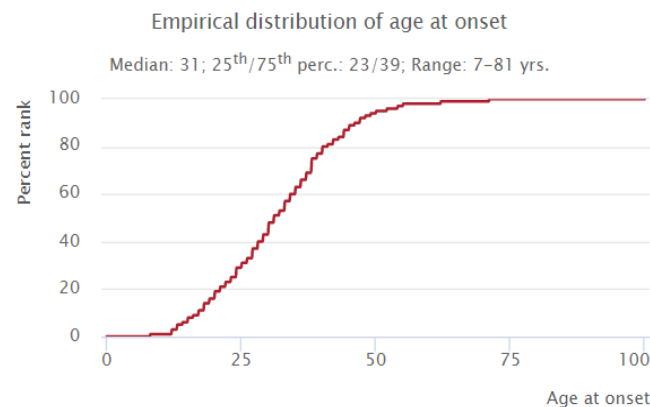
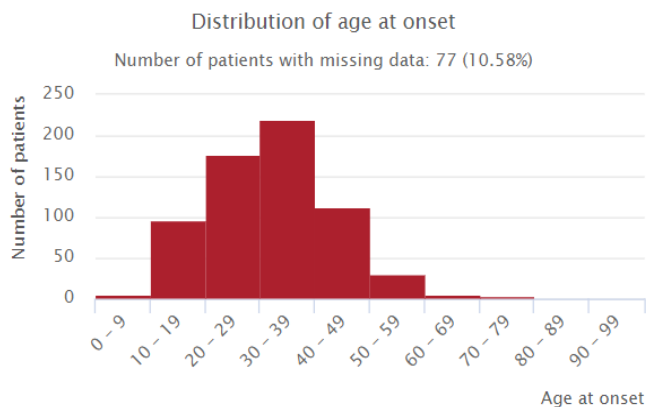
PRKN

- Autosomalnie recesywne PD
- Produkt białkowy, parkin jest ligazą ubikwityny E3
- W obrazie neuropatologicznym zasadniczo nie występują ciała Lewy'ego
- W Polsce 4.7% pacjentów z PD o wczesnym początku
- W obrazie klinicznym charakterystyczne są
 - wczesna dystonia
 - symetryczny początek
 - rzadkie występowanie zaburzenia funkcji poznawczych
 - dobra odpowiedź na lewodopę ale wczesne dyskinezy i fluktuacje

PRKN

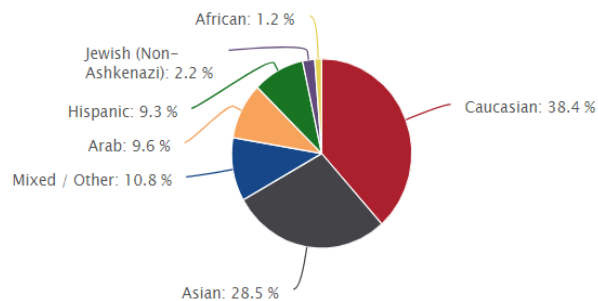


PRKN



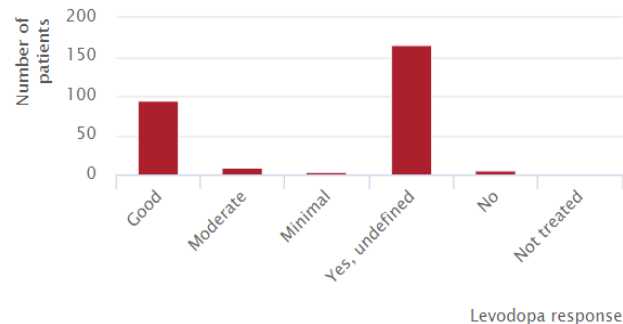
Ethnicity

Number of patients with missing data: 405 (55.63%)



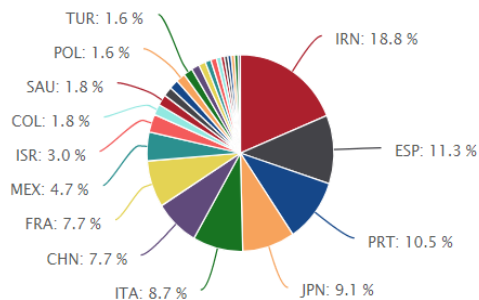
Levodopa response

Number of patients with missing data: 451 (61.95%)



Country of origin

Number of patients with missing data: 222 (30.49%)



PRKN – opóźnienie diagnozy

Table 1

Comparison in between groups: delayed vs. not delayed diagnosis and Ho/Co vs. the EO-PDgn group. Bold-typed text indicates statistically significant differences.

	Ho/Co Delayed (n = 8)	Ho/Co Not delayed (n = 10)	P value	Ho/Co (n = 18)	EO-PDgn (n = 18)	P value
Current age (years)	51.8 ± 13.7	52.8 ± 13.7	0.892	52.38 ± 13.76	58.38 ± 7.49	0.113
Age at onset (years)	19.2 ± 8.6	33.2 ± 8.8	0.004	27 ± 11.12	31.38 ± 8.12	0.185
Delay in diagnosis (years)	25.3 ± 17	3.1 ± 2.1	< 0.001	12.88 ± 15.90	5.08 ± 5.33	0.056
Disease duration	32.6 ± 15.2	19.2 ± 13.8	0.068	25.38 ± 15.39	27 ± 8.54	0.700
H&Y	2.5 ± 0.6	1.5 ± 1.05	0.244	2 ± 1.06	2.5 ± 0.92	0.038
UPDRS-III ON	17 ± 11.2	22.1 ± 12.5	0.405	19.56 ± 11.83	28.5 ± 11.90	0.035
Tremor	0/8	7/9	0.007	7/18	11/18	0.182
Upper limb involvement	0/8	6/9	0.009	6/18	15/18	0.000796
LEDD	734 ± 711.8	967 ± 581.6	0.469	857.35 ± 636.58	1020.77 ± 666.33	0.463
Advanced therapies	1/8	5/10	0.093	6/18	14/18	0.007
Family history	4/8	6/10	0.301	10/18	7/18	0.316

Abbreviations: Ho/Co: Homozygous/compound heterozygous; H and Y: Hoehn and Yahr; ICD: impulse control disorder; LEDD: levodopa equivalent daily dose; n: number of patients; UPDRS III: Unified Parkinson Disease Rating Scale Motor part.

Ruiz Lopez et al. 2019

Efekty DBS w monogenowej chorobie Parkinsona

Journal of Neurology

Table 2 Summary of key findings according to the mutated gene

Gene	Studies (n)	Patients (n)	Target	Outcome
<i>LRRK2</i>	17	87 ^a	STN: n = 79 (90.8%) NA: n = 8 (9.2%)	Mostly favourable motor outcome. Four studies with eight patients (9.2%) reported poor motor outcomes and one study reported moderate outcomes for two patients. Both patients with the <i>LRRK2</i> p.T2031S (c.6091A > T) mutation (n = 2) developed neuropsychiatric problems 5–7 years after implantation. The outcome appears poor in patients with <i>LRRK2</i> p.R1441G (c.4321C > G) mutations (n = 5), whereas it appears excellent in patients with <i>LRRK2</i> p.G2019S (c.6055G > A) mutations
<i>PRKN</i>	18	67 ^b	STN: n = 51 (76.1%) GPi: n = 5 (7.5%) Zona incerta: n = 1 (1.5%) NA: n = 10 (14.9%)	Fifty-one patients (76.1%) had favourable long-term motor outcomes. Four patients (6.0%) were reported to have modest outcome in two different studies and one study with two patients (3.0%) reported poor benefit
<i>GBA</i>	5	50 ^c	STN: n = 33 (66.0%) GPi: n = 4 (8.0%) VIM: n = 1 (2.0%) NA: n = 12 (24.0%)	Eighteen patients were reported to have favourable, three patients moderate and 9 patients poor long-term motor outcomes. One study reported better outcomes with STN-DBS and VIM-DBS than with GPi-DBS. <i>GBA</i> mutation carriers developed cognitive impairment faster than patients without mutations
<i>SNCA</i>	5	5	STN: n = 4 (80.0%) GPi: n = 1 (20.0%)	Favourable motor outcome but three of five patients developed cognitive or neuropsychiatric problems a few years after implantation
<i>VPS35</i>	4	5	STN: n = 3 (60.0%) NA: n = 2 (40.0%)	Favourable motor outcome in four cases and minor motor benefit complicated by dysarthria in one case
<i>PINK1</i>	5	5 ^b	STN: n = 4 (80.0%) GPi: n = 1 (20.0%)	Favourable motor outcome in three cases and moderate in one case
<i>22q11.2.Del. Syndrome</i>	1	3	STN: n = 1 (33.3%) GPi: n = 2 (66.6%)	Favourable motor outcome

STN subthalamic nucleus, GPi globus pallidus interna, VIM ventral intermediate nucleus, NA not available

^aOne patient had also PRKN mutation and one had GBA mutation

^bOne patient had both PRKN and PINK1 mutations

^cTwo studies reported partially same patients, but it was not possible to separate individual patients that were reported twice. One patient had also LRRK2 mutation and one had PRKN mutation

Kuusimaki et al. 2019

Schemat diagnostyczny zaproponowany przez amerykańskich specjalistów

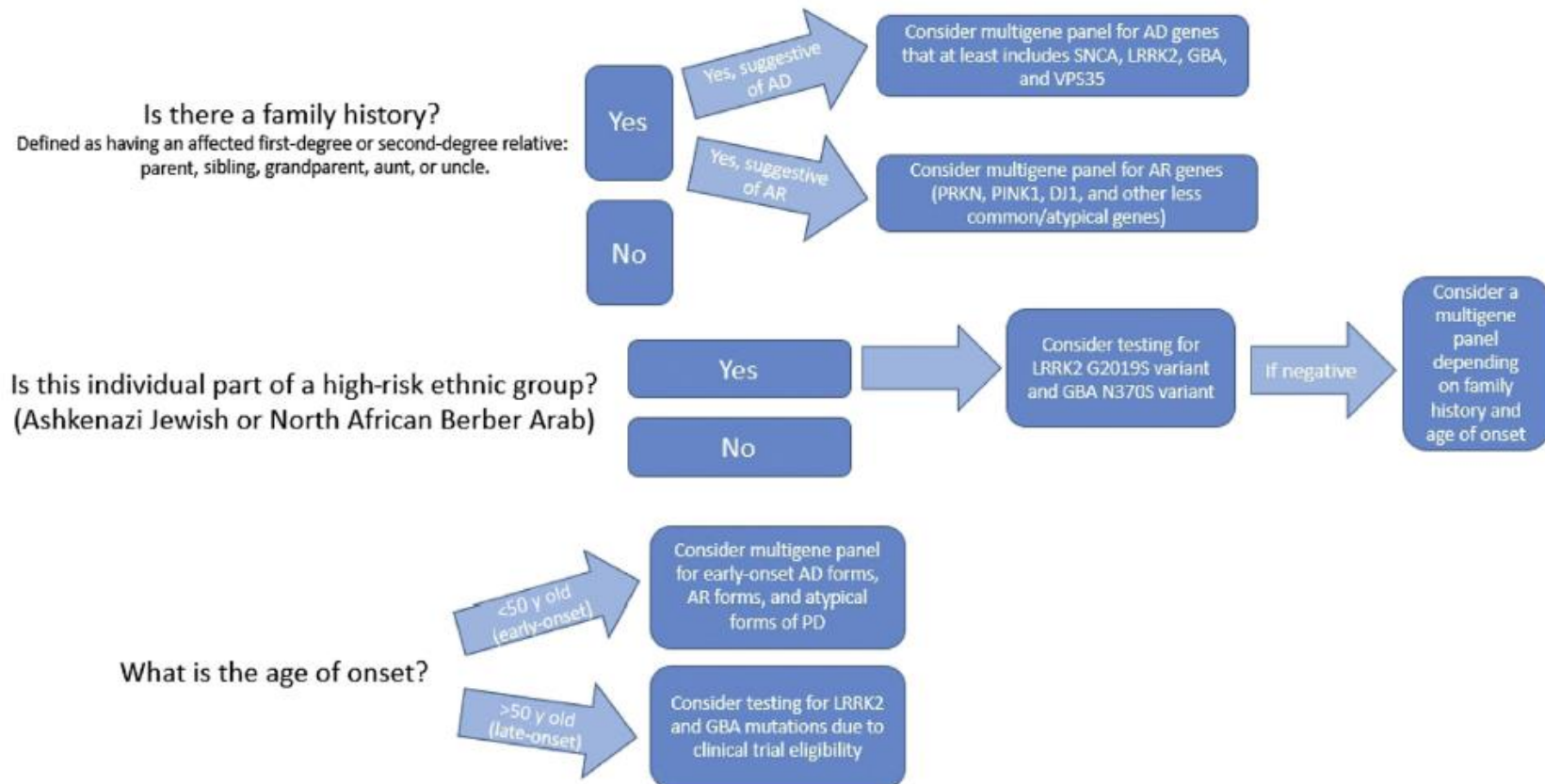


Fig. 1. PD genetic testing in an affected individual.

GWAS sporadyczna PD – *SNCA*, *LRRK2*, *GBA*...

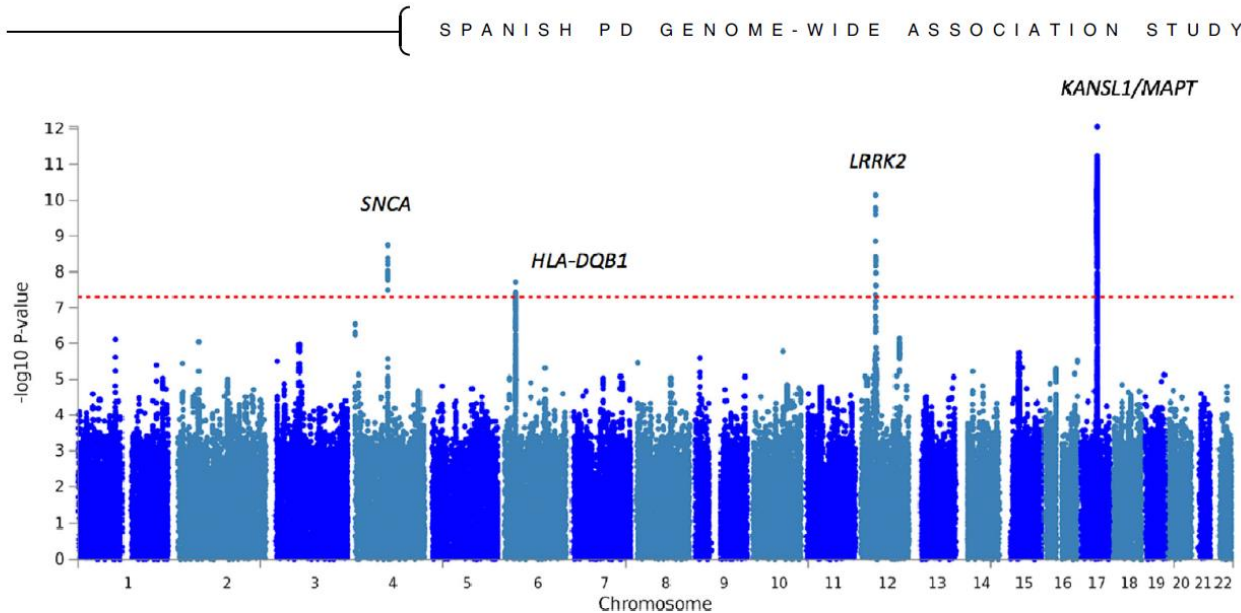


FIG. 1. Manhattan plot showing results of PD GWA testing. Based on unrelated individuals (4,639 cases and 2,949 controls) using 9,945,565 SNPs. Four genome-wide significant loci were identified: *SNCA*, *LRRK2*, *HLA-DQB1*, and *MAPT*. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

	GG	GT	TT	Total
Cases	r_0	r_1	r_2	R
Controls	s_0	s_1	s_2	S
Total	n_0	n_1	n_2	N

	Observed allele counts		Total
Cases	G	T	
	$2r_0 + r_1$	$r_1 + 2r_2$	$2R$
Controls	$2s_0 + s_1$	$s_1 + 2s_2$	$2S$
Total	$2n_0 + n_1$	$n_1 + 2n_2$	$2N$

Expected allele counts

	G	T
Cases	$2R(2n_0 + n_1)/(2N)$	$2R(n_1 + 2n_2)/(2N)$
Controls	$2S(2n_0 + n_1)/(2N)$	$2S(n_1 + 2n_2)/(2N)$

$$\sum \frac{(\text{Obs} - \text{Exp})^2}{\text{Exp}} \sim \chi^2 \text{ with 1 df}$$

Polygenic risk score PD

23 SNPs



JAMA Neurology

View Article ▶

[JAMA Neurol.](#) 2018 Mar; 75(3): 360–366. PMID: PMC5885
Published online 2018 Jan 16. doi: [10.1001/jamaneurol.2017.4206](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4206) PMID: [29340111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340111/)

Association of Polygenic Risk Score With Cognitive Decline and Motor Progression in Parkinson Disease

[Kimberly C. Paul](#), MPH, PhD,¹ [Jessica Schulz](#), cand MD,² [Jeff M. Bronstein](#), MD, PhD,³ [Christina M. Lill](#), MD, MSc,² and [Beate R. Ritz](#), MD, PhD^{1,3}

90 SNPs

Polygenic Risk of Parkinson Disease Is Correlated with Disease Age at Onset

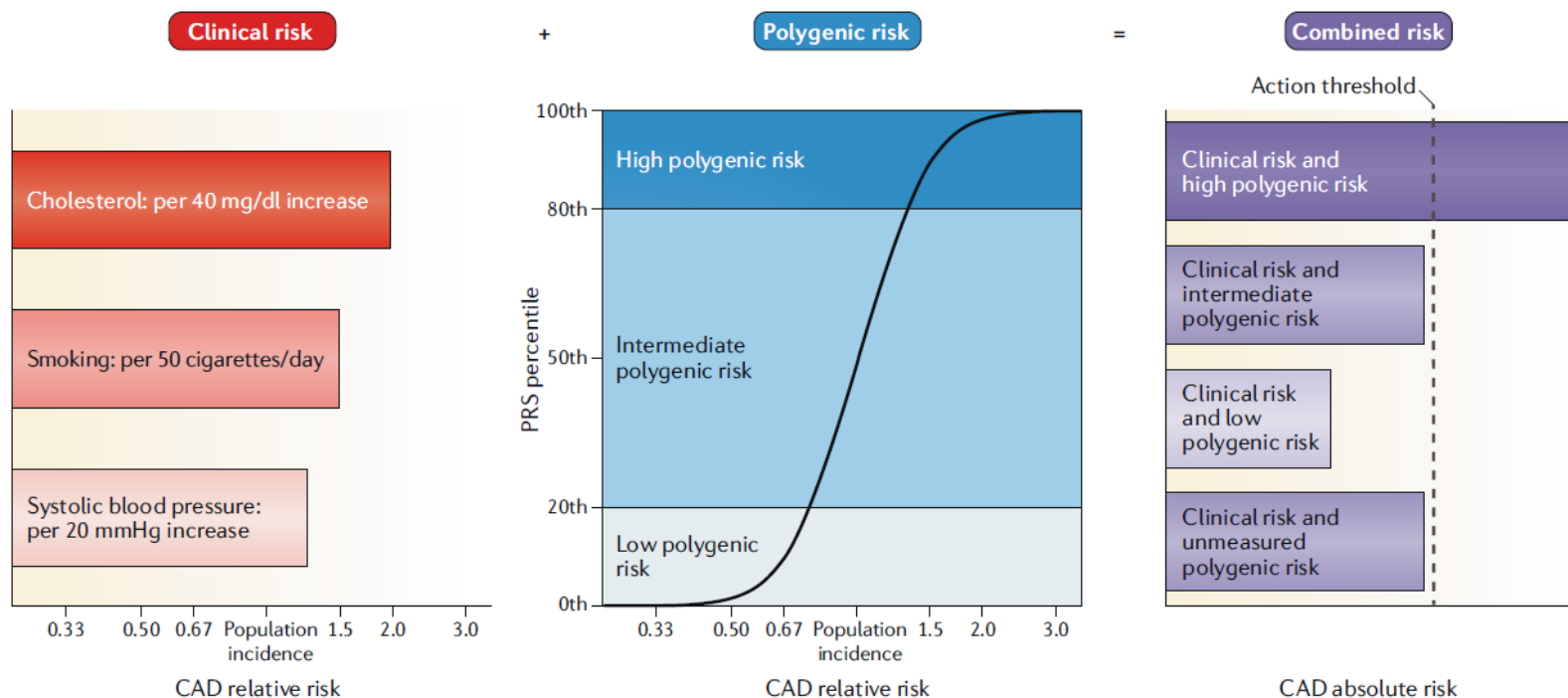
Valentina Escott-Price, PhD,¹ for the International Parkinson's Disease Genomics Consortium, Mike A. Nalls, PhD,² Huw R. Morris, PhD, FRCP,³ Steven Lubbe, PhD,³ Alexis Brice, MD, PhD,^{4,5} Thomas Gasser, MD, PhD,^{6,7} Peter Heutink, PhD,⁷ Nicholas W. Wood, PhD, FRCP, FMedSci,^{3,8} John Hardy, PhD,³ Andrew B. Singleton, PhD,² and Nigel M. Williams, PhD,¹ on behalf of the IPDGC consortium members

16 SNPs

Parkinson disease polygenic risk score is associated with Parkinson disease status and age at onset but not with alpha-synuclein cerebrospinal fluid levels

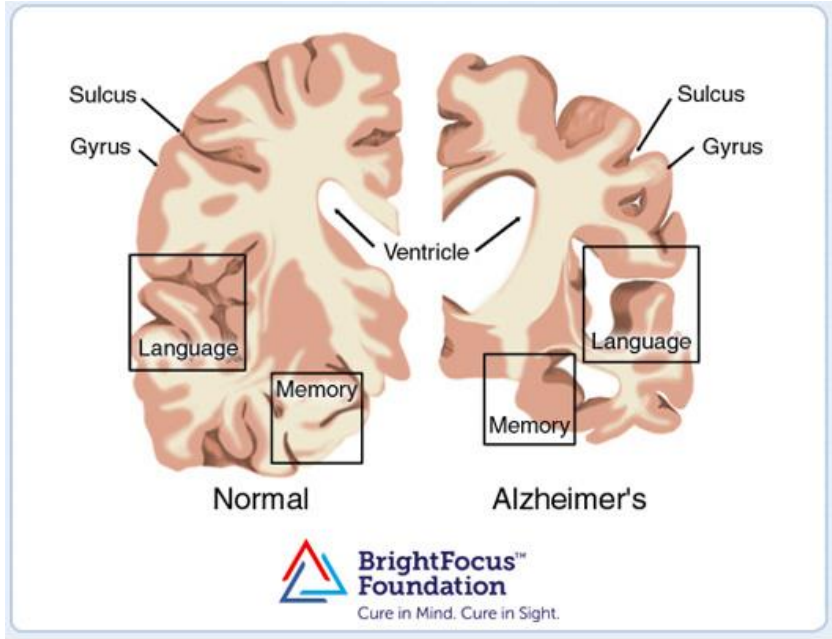
[Laura Ibanez](#)^{1,2}, [Umberto Dube](#)^{1,2,3}, [Benjamin Saef](#)^{1,2}, [John Budde](#)^{1,2}, [Kathleen Black](#)^{1,2}, [Alexandra Jorge L. Del-Aguila](#)^{1,2}, [Albert A. Davis](#)⁴, [Joel S. Perlmutter](#)⁴, [Oscar Harari](#)^{1,2}, [Bruno A. Benitez](#)⁵ and [Carlos Cruchaga](#)^{1,2*} 

Polygenic risk score



Torkamani et al.,2018

Choroba Alzheimera



Severity Scores from 5 to 0

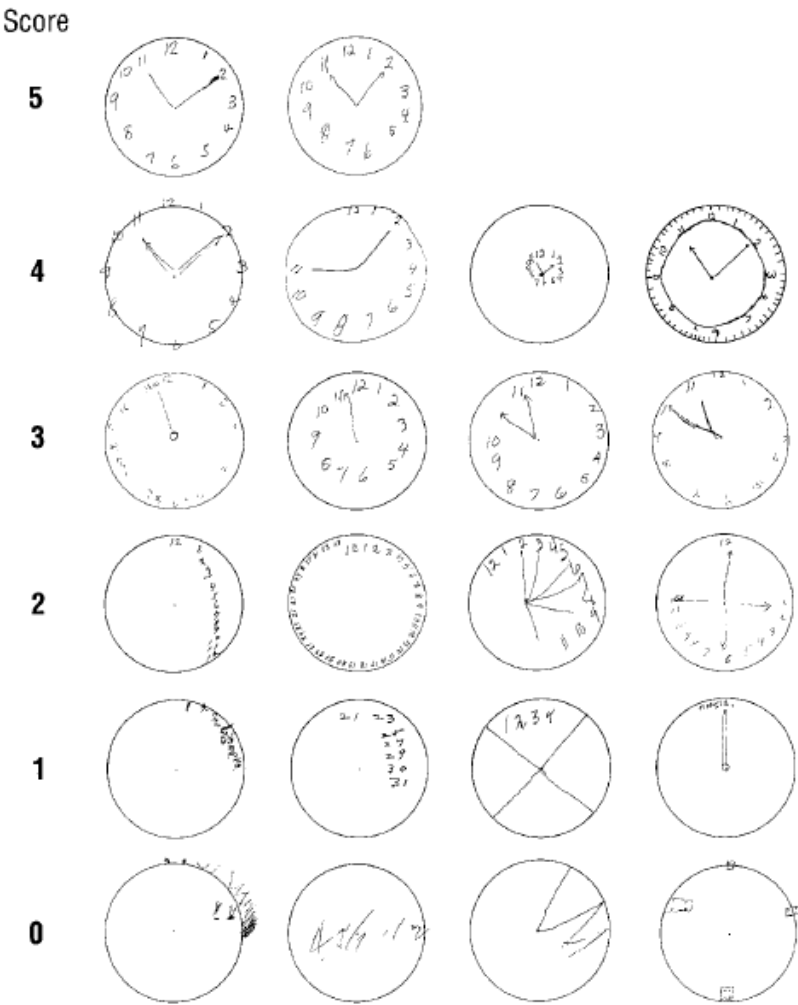
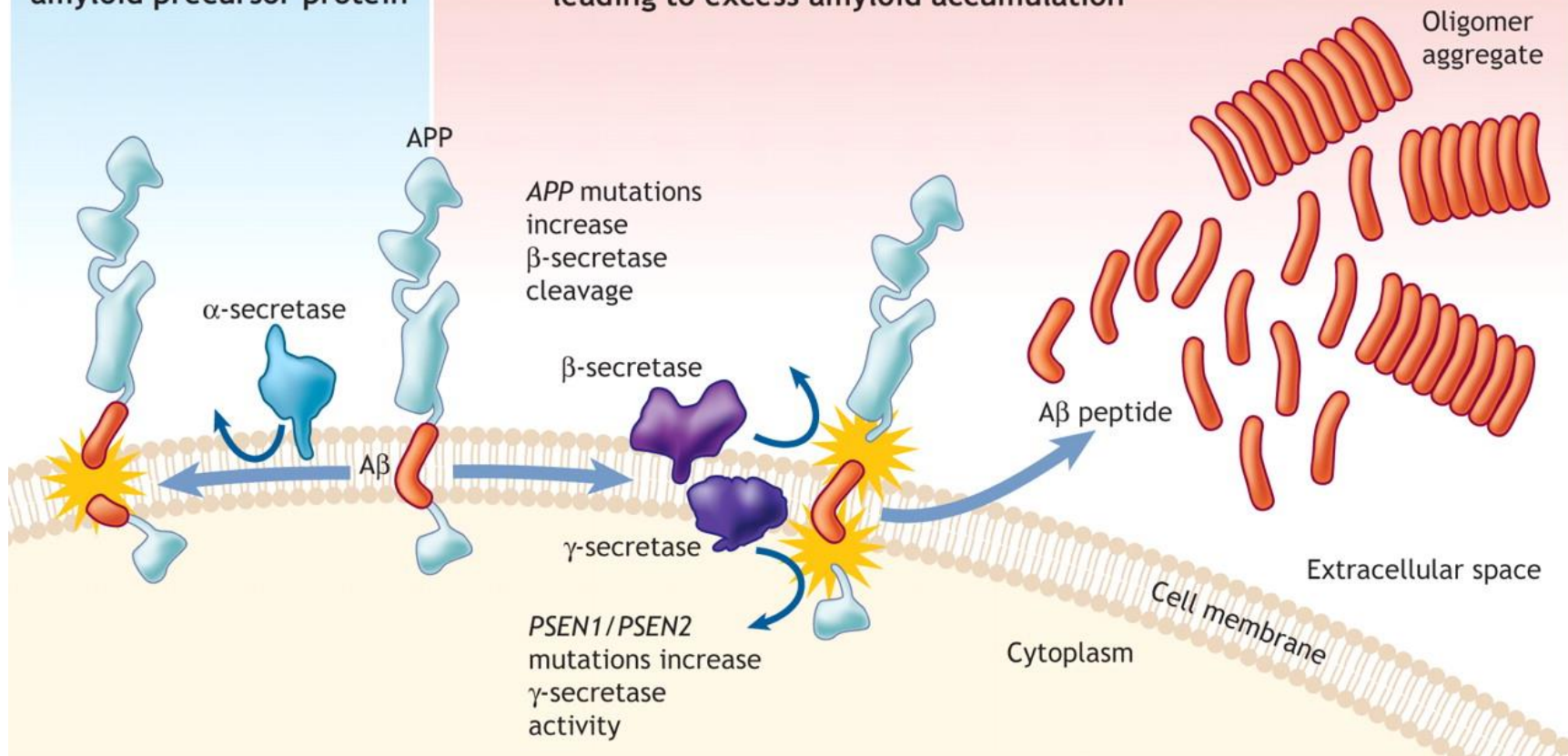


Fig. 1. Severity scores from 5 to 0

Normal cleavage of amyloid precursor protein

Abnormal cleavage of amyloid precursor protein leading to excess amyloid accumulation



Patterson et al. 2008

The French Series of Autosomal Dominant Early Onset Alzheimer's Disease Cases: Mutation Spectrum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers

- 253 przypadki AD ze 144 rodzin (1997-2012)
- Początek przed 65 rż.
- Z pozytywnym wywiadem rodzinnym
- Autosomalnie dominująca AD
 - *PSEN1* (51%)
 - *PSEN2* (6%)
 - *APP* (11%)
- W 2017 129 sporadycznych pacjentów z EOAD (<51rż)
 - *PSEN1* (n=17)
 - *APP* (n=1)
 - Wszystkie zbadana były *de novo*

2017

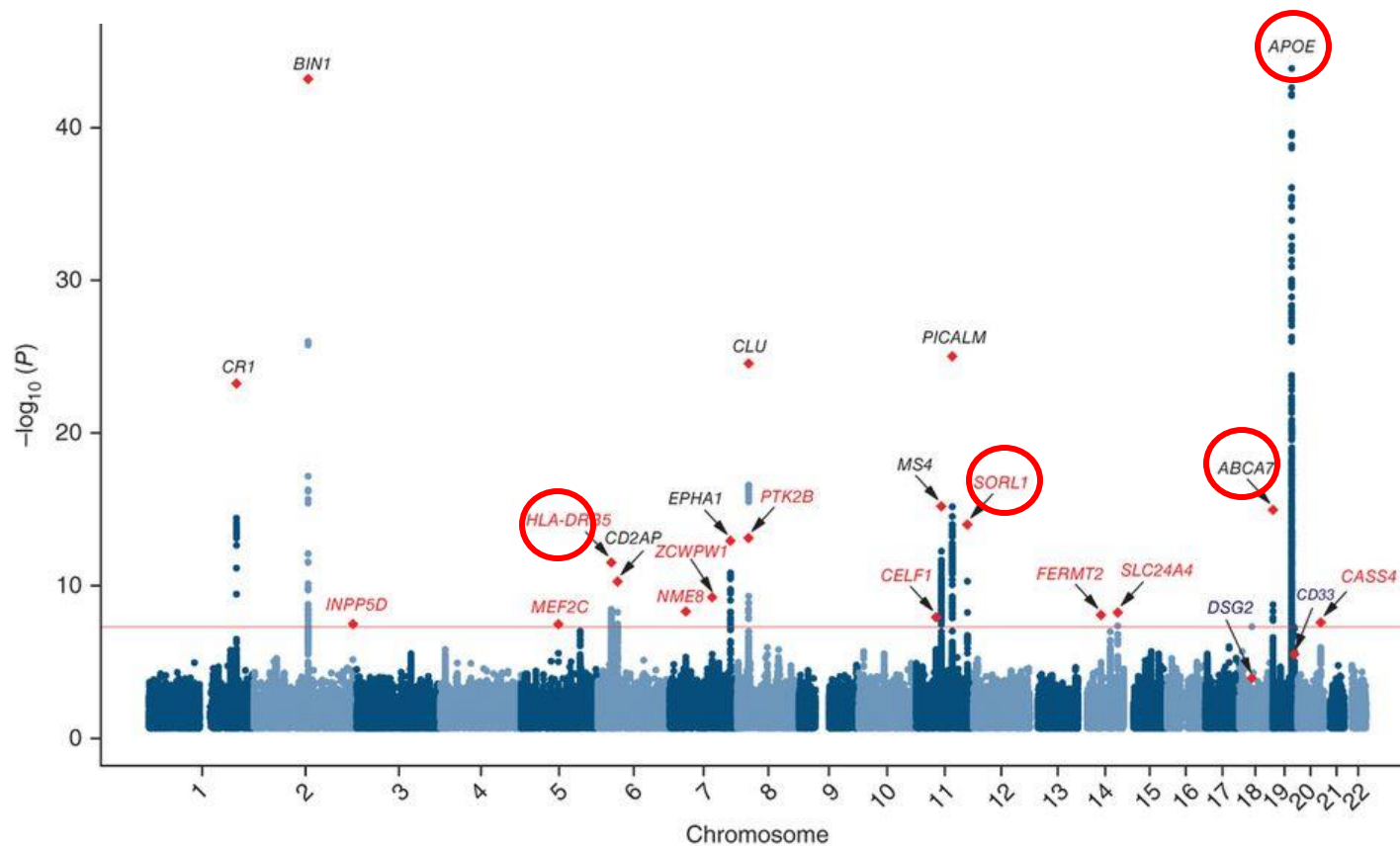
Gen	PSEN1	PSEN2	APP
Liczba rodzin	127	9	34
Liczba mutacji	78	4	8
Średni wiek zachorowania	44.4 (24-80)	53.9 (45-69)	50.9 (39-85)

2012

Gen	Liczba rodzin	Liczba chorych	Przedział dla wieku zachorowania	Przedział dla czasu trwania choroby
APP	16	70	35-61	3-18
PSEN1	74	380	24-63	2-19
PSEN2	8	28	47-69	4-19

Lanoiselée et al. 2017

GWAS w chorobie Alzheimera



74,046 osób

Lambert et al. 2013

Use of an Alzheimer's disease polygenic risk score to identify mild cognitive impairment in adults in their 50s

Mark W. Logue^{1,2,3} · Matthew S. Panizzon^{4,5} · Jeremy A. Elman^{4,5} · Nathan A. Gillespie⁶ · Sean N. Hatton^{4,5} · Daniel E. Gustavson^{4,5} · Ole A. Andreassen^{7,8} · Anders M. Dale^{4,5,9,10} · Carol E. Franz^{4,5} · Michael J. Lyons¹¹ · Michael C. Neale⁶ · Chandra A. Reynolds¹² · Xin Tu¹³ · William S. Kremen^{4,5,14}

Table 3 Associations of Alzheimer's disease polygenic risk scores with MCI

GWAS threshold	Odds ratios (95% confidence intervals)							
	ADPRS including APOE-region SNPs				ADPRS excluding APOE-region SNPs			
	a. aMCI vs CN; full sample	P	b. aMCI vs CN; upper vs lower PRS quartile	P	c. naMCI vs CN; full sample	P	d. aMCI vs CN; full sample	P
P < 0.05	1.152 (0.886; 1.498)	0.2903	1.376 (0.652; 2.903)	0.4014	1.169 (0.839; 1.630)	0.3560	1.126 (0.862; 1.471)	0.3831
P < 0.10	1.258 (0.966; 1.639)	0.0884	2.397 (1.102; 5.218)	0.0276*	1.232 (0.885; 1.715)	0.2166	1.236 (0.945; 1.616)	0.1212
P < 0.20	1.363 (1.041; 1.784)	0.0246	2.971 (1.325; 6.665)	0.0083	1.320 (0.946; 1.840)	0.1019	1.350 (1.026; 1.776)	0.0319*
P < 0.30	1.405 (1.074; 1.837)	0.0131	2.483 (1.134; 5.435)	0.0230	1.399 (0.996; 1.966)	0.0530	1.397 (1.063; 1.835)	0.0165
P < 0.40	1.420 (1.085; 1.859)	0.0107	2.463 (1.113; 5.450)	0.0262*	1.392 (0.992; 1.954)	0.0555	1.413 (1.074; 1.858)	0.0135
P < 0.50	1.427 (1.090; 1.869)	0.0099	3.215 (1.392; 7.424)	0.0063	1.341 (0.957; 1.878)	0.0877	1.419 (1.079; 1.868)	0.0125

Covariates include the first three principal components from genome-wide genotyping data; age; depressive symptoms; hypertension; type 2 diabetes; ischemic heart disease; and history of head injury. All analyses were adjusted for clustering of twin data. Significant odds ratios at corrected P-value of 0.025 based on Li and Ji method are shown in **bold** font (see Supplementary text for details) *Indicates significant odds ratio at P < 0.05.

ADPRS Alzheimer's disease polygenic risk score, SNP single nucleotide polymorphism, aMCI amnesic mild cognitive impairment, CN cognitively normal, naMCI non-amnesic mild cognitive impairment

Use of an Alzheimer's disease polygenic risk score to identify mild cognitive impairment...

Table 4 Associations of direct genotyped APOE-ε4 and APOE-ε2 and Alzheimer's disease polygenic risk with aMCI compared with cognitively normal participants

GWAS threshold	Odds ratios (95% confidence intervals)					
	APOE-ε4	P	APOE-ε2	P	ADPRS	P
P < 0.05	1.393 (0.748; 2.593)	0.2951	0.522 (0.221; 1.237)	0.1395	1.171 (0.895; 1.533)	0.2494
P < 0.10	1.393 (0.753; 2.577)	0.2898	0.524 (0.223; 1.240)	0.1414	1.235 (0.942; 1.619)	0.1261
P < 0.20	1.411 (0.761; 2.616)	0.2738	0.527 (0.223; 1.245)	0.1437	1.327 (1.008; 1.748)	0.0437*
P < 0.30	1.431 (0.773; 2.649)	0.2540	0.522 (0.221; 1.231)	0.1373	1.387 (1.053; 1.828)	0.0200
P < 0.40	1.437 (0.776; 2.662)	0.2484	0.518 (0.220; 1.223)	0.1333	1.398 (1.060; 1.842)	0.0177
P < 0.50	1.431 (0.772; 2.850)	0.2541	0.515 (0.218; 1.218)	0.1304	1.408 (1.067; 1.859)	0.0159

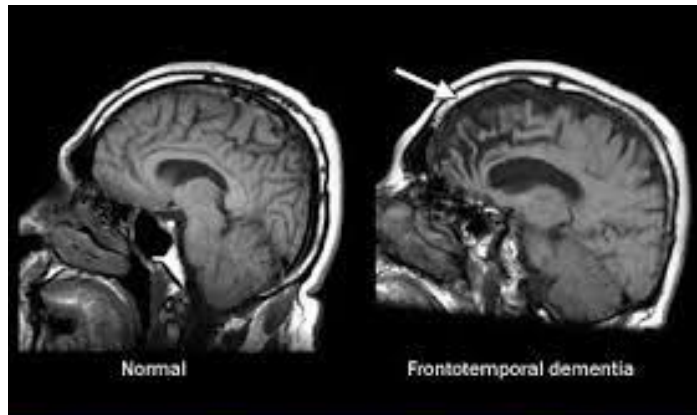
Covariates include the first three principal components from genome-wide genotyping data; age; depressive symptoms; hypertension; type 2 diabetes; ischemic heart disease; and history of head injury. All analyses were adjusted for clustering of twin data. Significant odds ratios at corrected P-value of 0.025 based on Li and Ji method are shown in **bold** font *Indicates significant odds ratio at P < 0.05.

Przewidywanie
progresji
łagodnych
zaburzeń
poznawczych do
otępienia

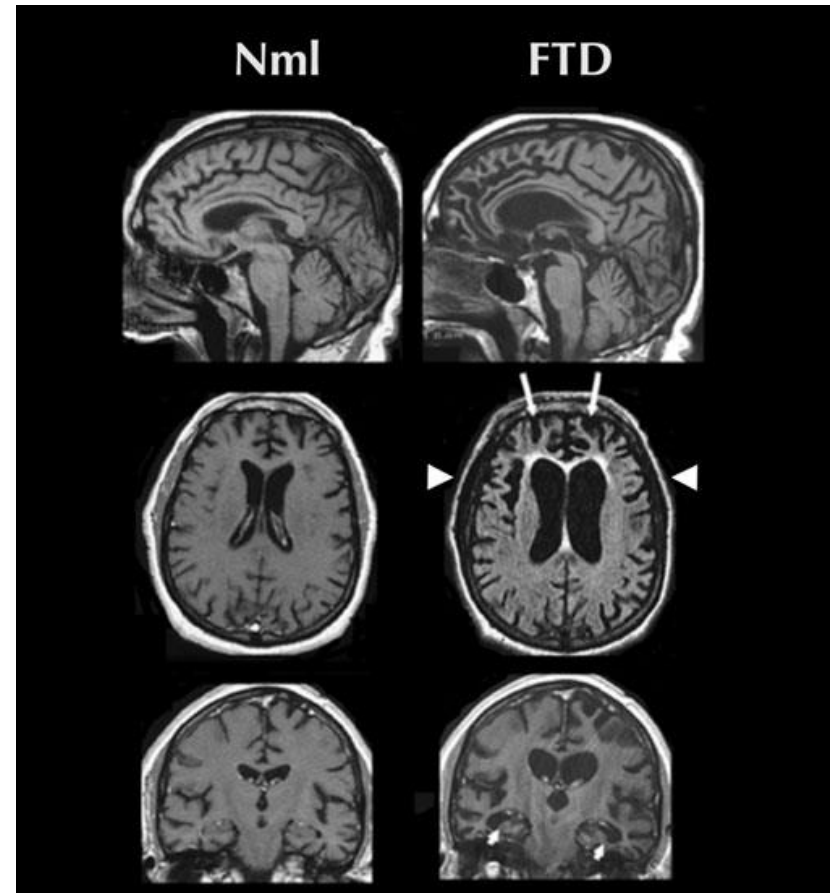
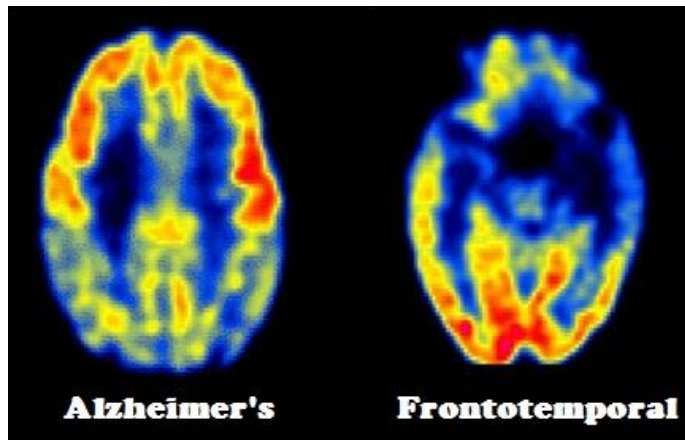
Choroba Parkinsona i Choroba Alzheimerera

- Obie związane są z występowaniem nieprawidłowych agregatów białkowych AD – APP PD – SNCA
- Obie mogą być związane z mutacjami w genach kodujących odpowiednie białka AD – *APP* PD – *SNCA*
- Zwiększenie liczby kopii odpowiedniego genu prowadzi do choroby *APP* –duplikacje, *SNCA* – triplikacje i duplikacje
- ASO?
- Wiek zachorowania w dużej mierze definiuje tło genetyczne
- Warianty związane z ryzykiem zachorowania, identyfikowane w GWAS oraz badaniach NGS mają często niepełną penetrację i występują u osób zdrowych – trudne do interpretacji w kontekście klinicznym

Zwyrodnienie czołowo-skroniowe



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Objawy:

Zaburzenia językowe

- Problemy ze znajdowaniem słów
- Apraksja mowy
- Agramatyzmy
- Anomia
- Upośledzone rozumienie słów
- Upośledzone powtarzanie
- Dysleksja
- Dysgrafia
- Upośledzone rozumienie

Zespół czołowy

- Odhamowanie
- Apatia
- Brak empatii
- Zachowania stereotypowe
- Persewacje
- Zmiana preferencji żywieniowych
- Zaburzenia funkcji wykonawczych

Objawy ruchowe

- Parkinsonizm
 - spowolnienie ruchowe
 - drżenie
 - sztywność mięśni
 - zaburzenia postawy ciała
- Zaburzenia chodu
- Apraksja

Objawy neuropsychiatryczne

- Halucynacje
- Złudzenia

Uszkodzenie neuronu ruchowego

- Niedowład
- Zanik mięśni

Inne

- Agresja
- Drażliwość
- Sztywność psychiczna
- Prozopagnozja (zab. rozpoznawanie twarzy)

Rozpoznanie:

Wariant czołowy fvFTD

Afazja pierwotnie postępująca

- wariant semantyczny
- Wariant afazji bez płynności mowy
- Wariant logopeniczny

FTD-P (parkinsonizm)

- FTDP-17
- PSP
- CBD

FTD-MND
(neuron ruchowy)

Neuropatologia:

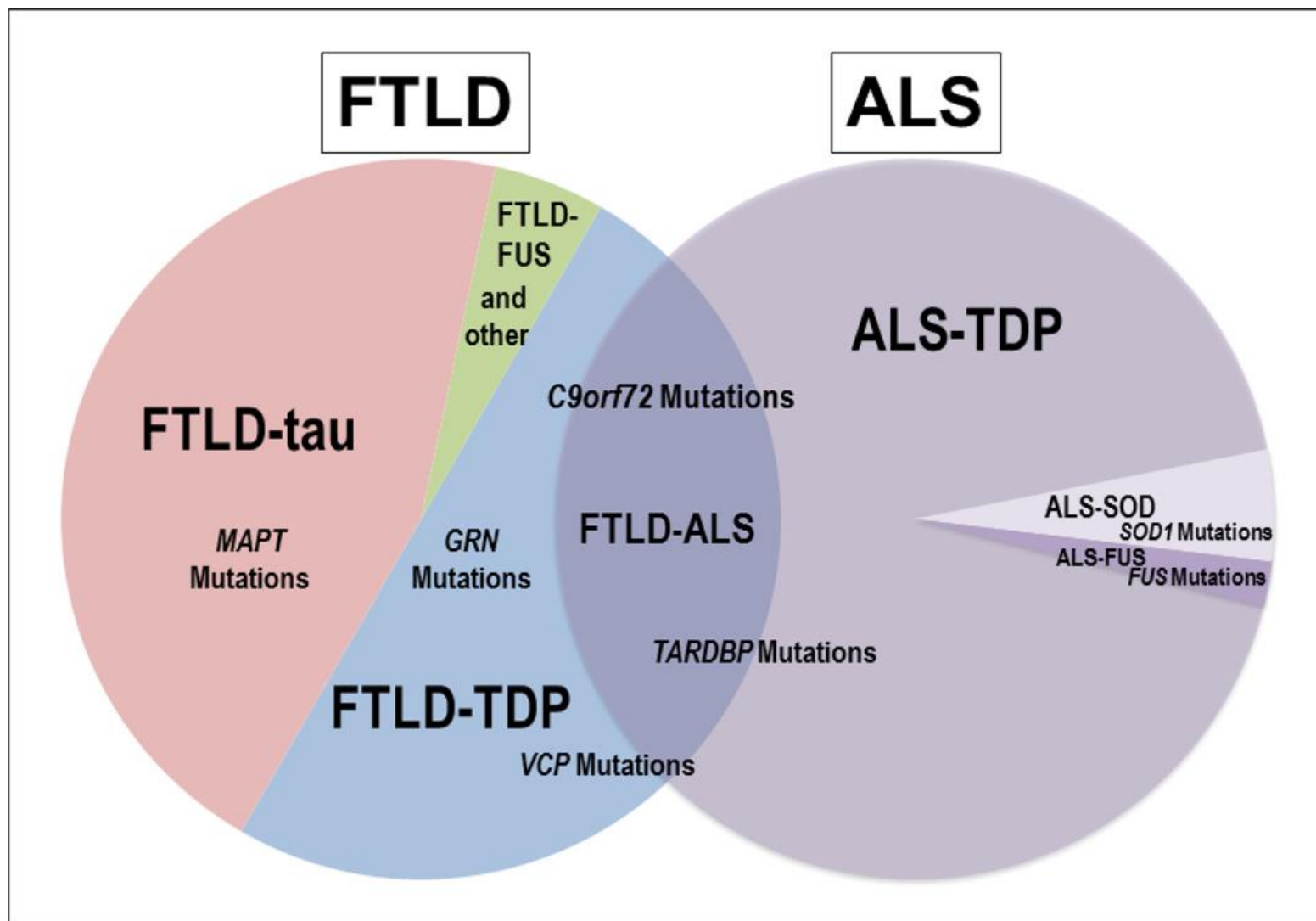
FTLD-tau

FTLD-TDP

FTLD-UPS

FTLD-no inclusions

FTLD-FUS

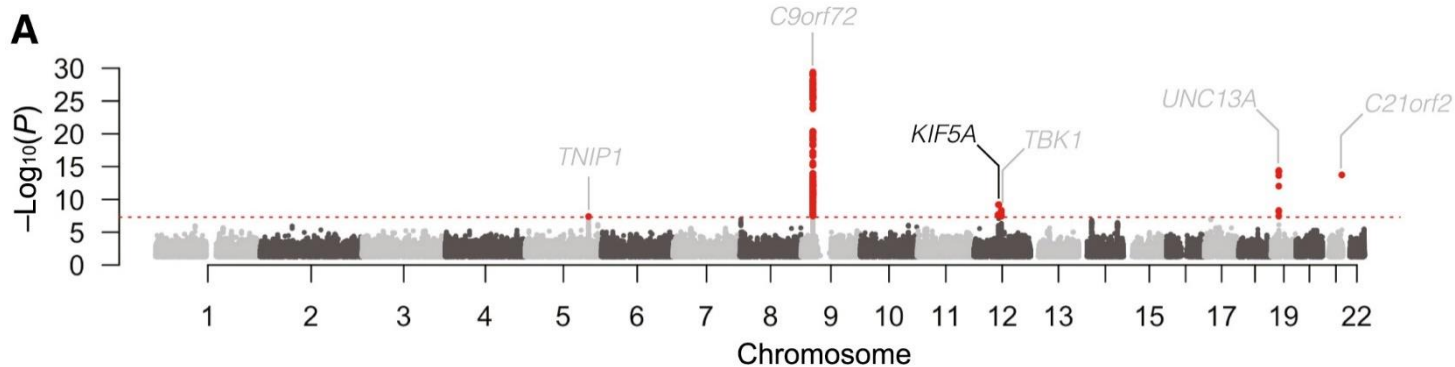


Stwardnienie zanikowe boczne – GWAS i mutacje dominujące

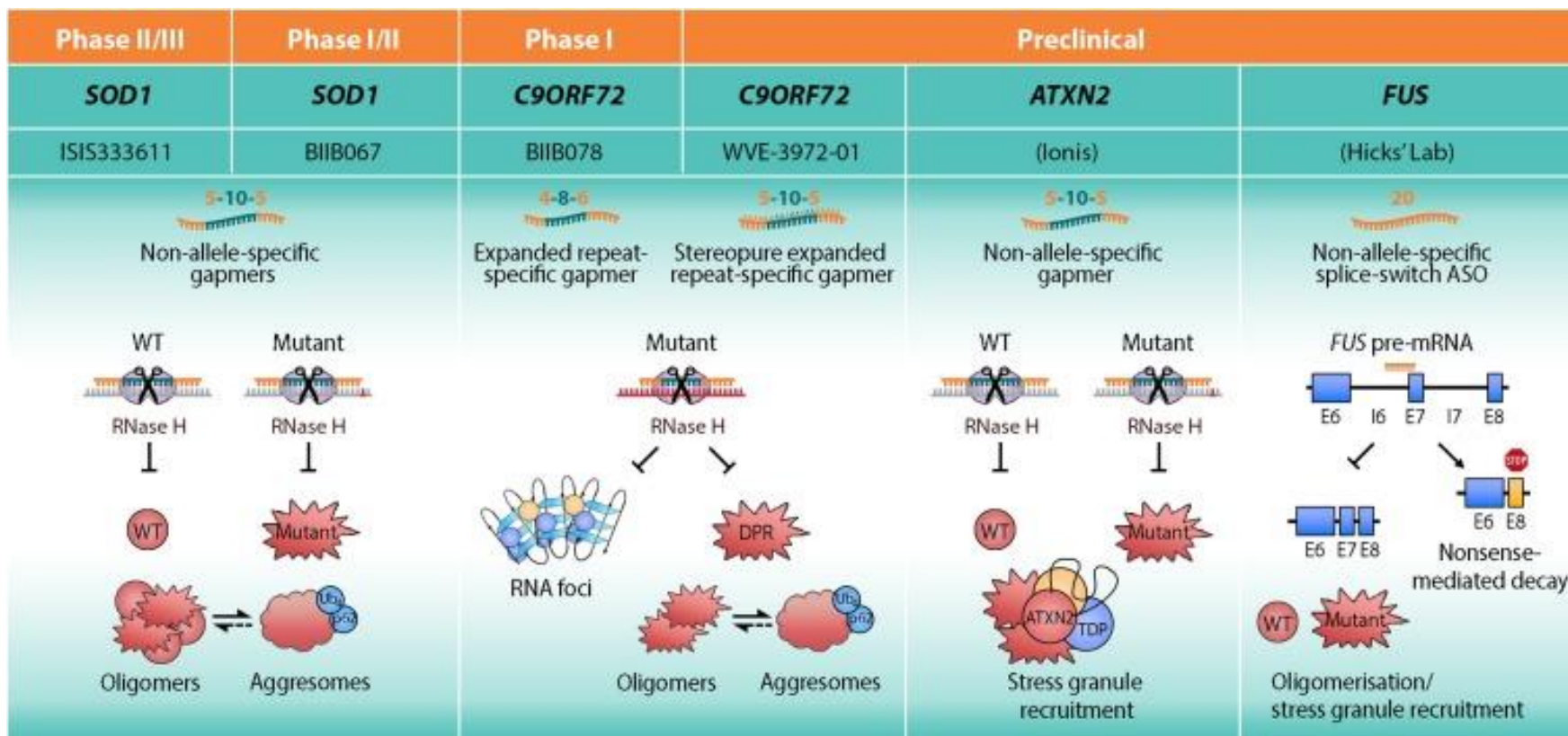
Table 1 Pooled mutated rate, heterogeneity statistics and linear regression test of funnel plot asymmetry of major ALS-related genes

FALS								SALS						
Gene	Studies	Cases	Mutation rate (95% CI)	Q	p (Q)	I ² (%)	p _f Value	Studies	Cases	Mutation rate (95% CI)	Q	p (Q)	I ² (%)	p _f Value
SOD1	48	2634	0.189 (0.154 to 0.226)	217.56	<0.0001	78	0.03	36	7811	0.012 (0.008 to 0.018)	128.78	<0.0001	73	0.22
TARDBP	26	1267	0.033 (0.014 to 0.060)	120.64	<0.0001	79	0.09	40	10 681	0.005 (0.002 to 0.009)	317.40	<0.0001	88	0.46
FUS	29	2107	0.030 (0.023 to 0.038)	49.62	0.007	44	0.83	26	10 877	0.004 (0.002 to 0.006)	60.88	<0.0001	59	0.87
C9orf72	33	2630	0.225 (0.171 to 0.283)	337.06	<0.0001	91	0.004	36	18 175	0.031 (0.021 to 0.042)	517.90	<0.0001	95	0.05

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; FALS, familial amyotrophic lateral sclerosis; I², percentage of heterogeneity caused by study differences; p_f, p value for linear regression test of funnel plot asymmetry; p (Q), p value for heterogeneity; Q, heterogeneity between studies reporting mutations in major ALS-related genes; SALS, sporadic amyotrophic lateral sclerosis.



Zou et al. 2017
Nicolas et al. 2017



Klim et al. 2019