

Choroby neurologiczne o późnym wieku zachorowania – wyzwania diagnostyki i poradnictwa.

Dr hab. Dorota Hoffman-Zacharska prof. IMiD





Choroby neurogenetyczne (grupy wiekowe)

Neurologia dzieci i młodzieży:

- Zaburzenia neurorozwojowe
- Postępujące dziecięce choroby neurodegeneracyjne
- Choroby neurometaboliczne
- Choroby nerwowomięśniowe
- Częste choroby neurologiczne wieku dziecięcego o podłożu poligenowym

Choroby o późnym wieku zachorowania Neurologia dorosłych:

- Postępujące choroby neurodegeneracyjne wieku późnego
- Postępujące choroby nerwowomięśniowe
- Częste choroby neurologiczne o podłożu poligenowym



Choroby neurodegeneracyjne

Grupa chorób zarówno dziedzicznych jak i nabytych o postępującym charakterze, których podłoże stanowi utrata komórek nerwowych, czego efektem jest zanik struktur w ośrodkowym lub obwodowym układzie nerwowym

na poziomie „fenotypowym” postępująca dysfunkcją układu nerwowego, prowadząca do utraty samodzielności - inwalidztwa pacjenta.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



funkcje ruchowe

pamięć wyuczonych działań ruchowych
(lewy płat - obszar Broki [mowa, (słowa),
kojarzenie sytuacyjne]);

"zdawanie sobie sprawy";

planowanie i inicjacja działania
oceny sytuacji;

przewidywanie konsekwencji działań

konformizm społeczny, takt, wyczucie sytuacji;

analiza i kontrola stanów emocjonalnych,

ekspresji językowej;

uczucia błogostanu (układ nagrody), frustracji,
lęku i napięcia;

pamięć robocza;

wola działania, podejmowanie decyzji;

czucie dotyku, temperatury, bólu;
umiejscowienie wrażeń czuciowych;
orientacja przestrzenną, wyobraźnia, układ odniesienia
względem swojego ciała
modelowanie relacji przestrzennych, ocena szybkości
ruchu;
celowe ruchy; integracja
manipulacja obiektami wymagająca koordynacji i
wyobraźni rzestrzenno/ruchowej.
rozumienie języka symbolicznego, pojęć
abstrakcyjnych, geometrycznych.

PŁAT CZOŁOWY

PŁAT CIEMIENIOWY

PŁAT POTYLICZNY

widzenie; analiza koloru, ruchu,
kształtu, głębi;
skojarzenia wzrokowe, ocena,
decyduje czy wrażenie jest
analizowane i jaki jest jego priorytet.

słuch muzyczny, wrażenia dźwiękowe;
(lewy płat - obszar Wernickego -
rozumienie mowy, gramatyka)
rozpoznawanie obiektów;
kategoryzacja obiektów; pamięć
werbalna, zapamiętywanie;
analiza zapachów

PŁAT SKRONIOWY

PIEŃ MÓZGU

MÓZDŻEK

czynności wegetatywne

Koordynacja
ruchowa

RDZEŃ KRĘGOWY

UKŁAD LIMBICZNY

JĄDRA PODKOROWE

UKŁAD PIRAMIDOWY (neurony ruchowe)

Choroba Alzheimera



**jedna na osiem osób powyżej 65 roku życia (13%)
choruje na AD**

**prawie połowa osób powyżej 85 roku życia (43%)
dotknięta jest AD**

Choroba Parkinsona

0.5 – 1 % osób pomiędzy 65 i 69 rokiem życia

1 – 3% osób w wieku 80 lat i powyżej



„Dwoistość natury” chorób neurodegeneracyjnych

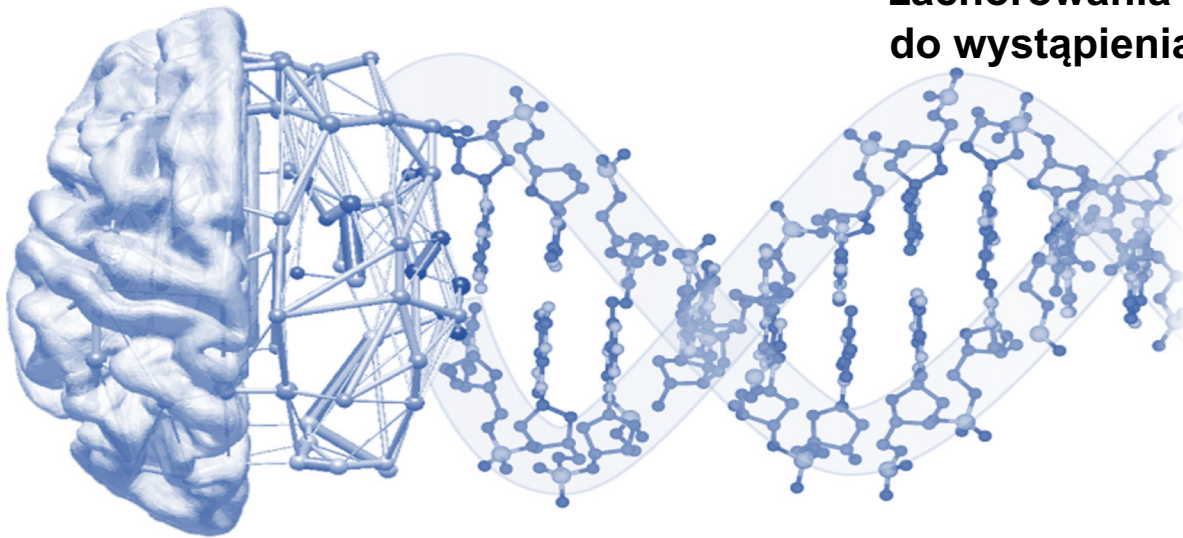
- **rzadkie formy rodzinne**
(rare disorders)

formy o prostym dziedziczeniu mendlowskim

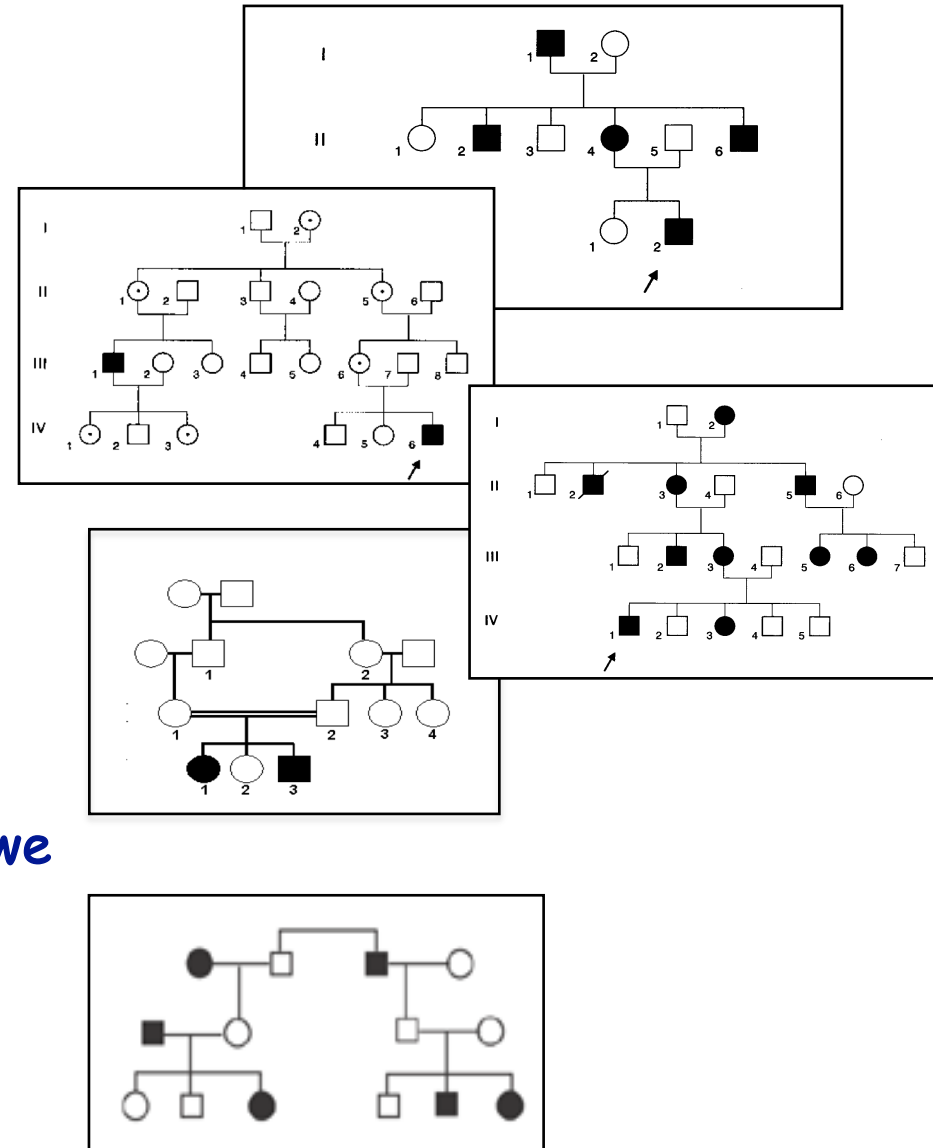
- **częste postaci „nierodzinne” – sporadyczne; idiopatyczne**
(common disorders)

formy, których wystąpienie zależne jest
wpływu od czynników genetycznych

„warianty genetyczne” zwiększające ryzyko
zachorowania a samodzielnie niewystarczające
do wystąpienia choroby



Choroby monogenowe



Choroby poligenowe / wieloczynnikowe

Cechy mendlowskie

silny efekt fenotypowy w wyniku mutacji jednego genu
(mutacja jednego genu wystarczy do wyrażenia fenotypu)

Cechy wielogenowe

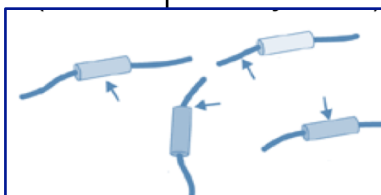
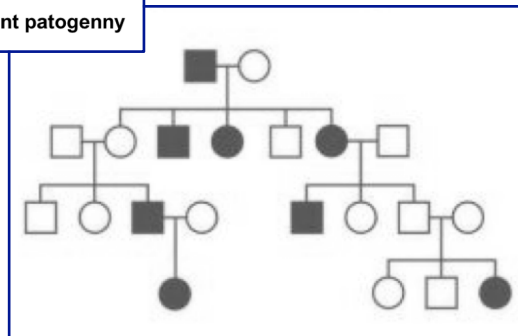
stosunkowo niewielki efekt zmiany w każdym z genów,
efekt fenotypowy jest wypadkową ich zmienności

w rodzinach występuje skłonność do występowania wady
lub choroby
predyspozycja do jej wystąpienia pod wpływem czynników
środowiskowych (*dziedziczenie wieloczynnikowe*)

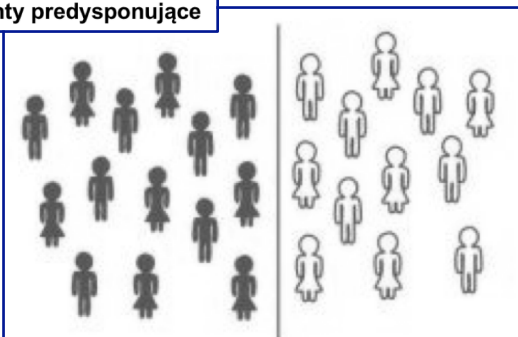
występowanie wad wielogenowych ma zróżnicowanie populacyjne
ryzyko ponownego urodzenia dziecka z taką wadą jest wyższe od
populacyjnego ale zazwyczaj małe – nie przekracza 5%



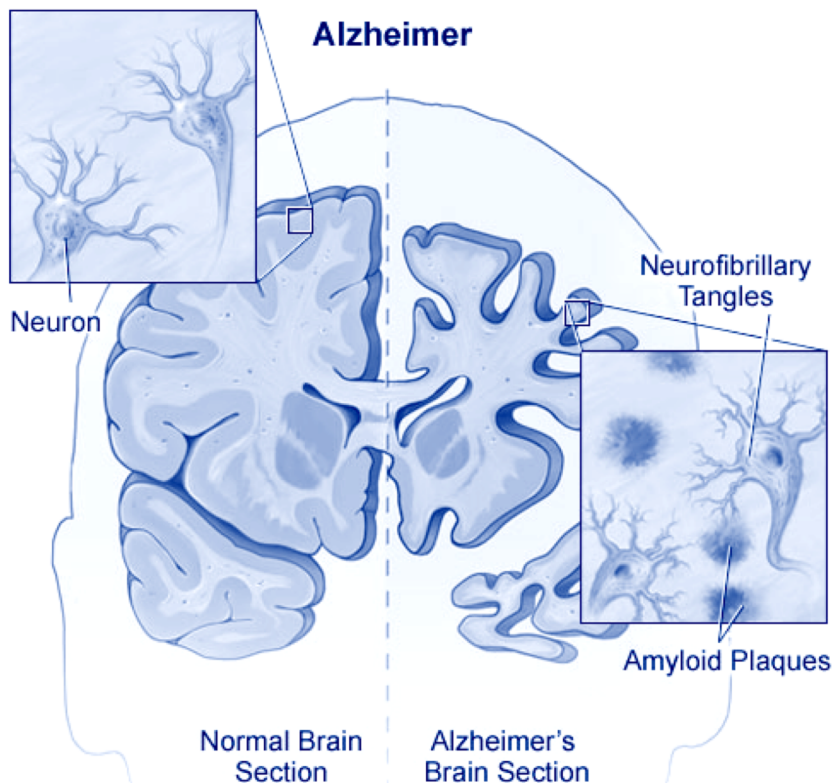
Gen → wariant patogeny



Geny → warianty predysponujące



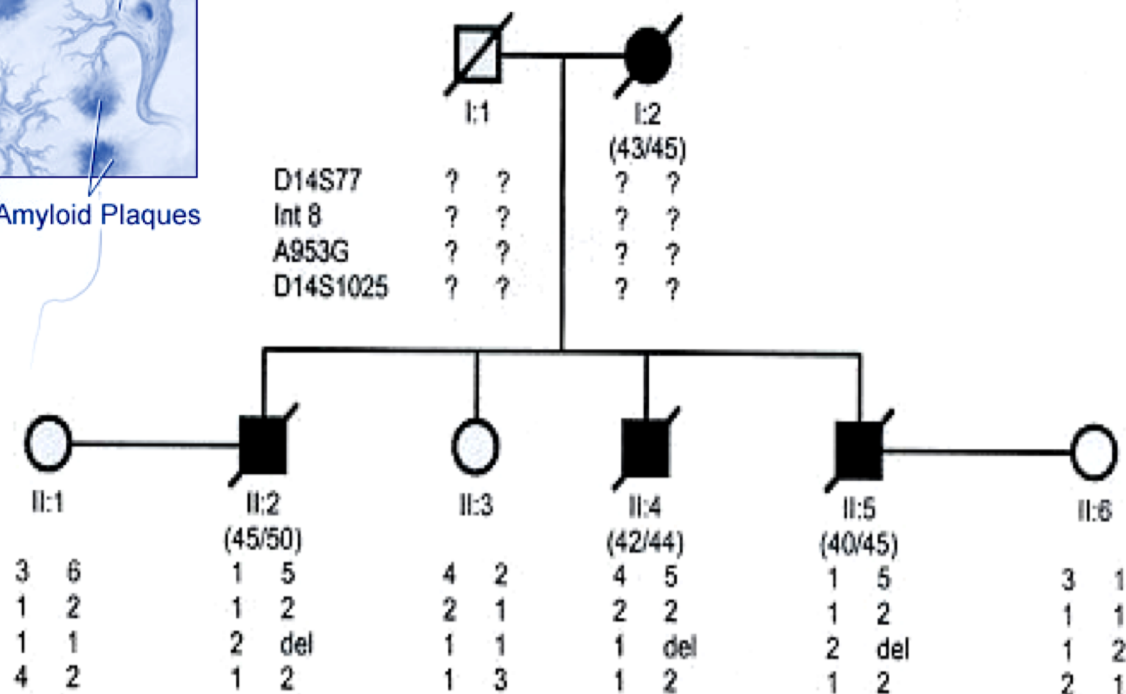
Choroby monogenowe vs. poligenowe



1% chorych wiek zachorowania < 60 r.ż.

Zazwyczaj formy rodzinne

– geny **APP**, **PSEN1**, **PSEN2**



Amyloid Precursor Protein, *APP*

APP „w całości” - białko błonowe

białko receptorowe

(szlak sygnałowy białka-G)

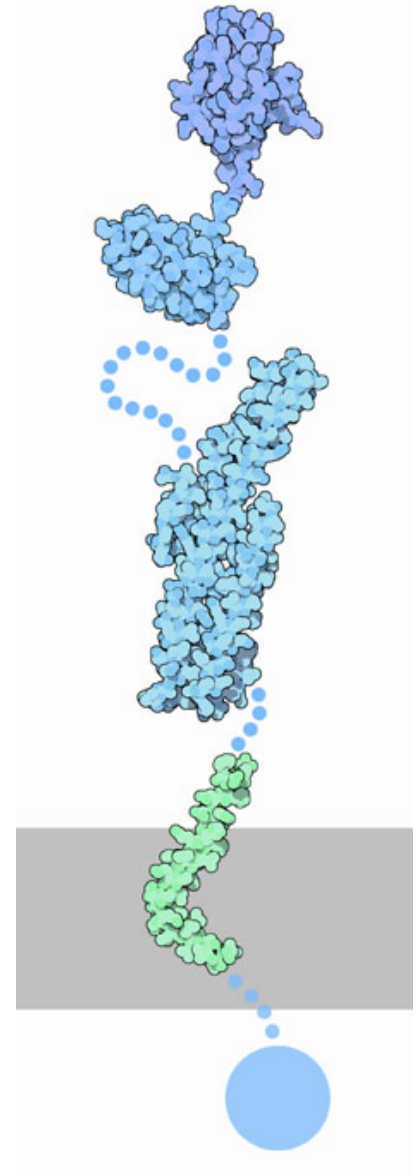
białko biorące udział w adhezji komórek

(oddziaływanie z herapiną i lamininą)

APP „pofragmentowane” – funkcjonalne fragmenty powstające

w wyniku cięcia proteazami – sekretazami

α , β , γ - sekretazy



90 %

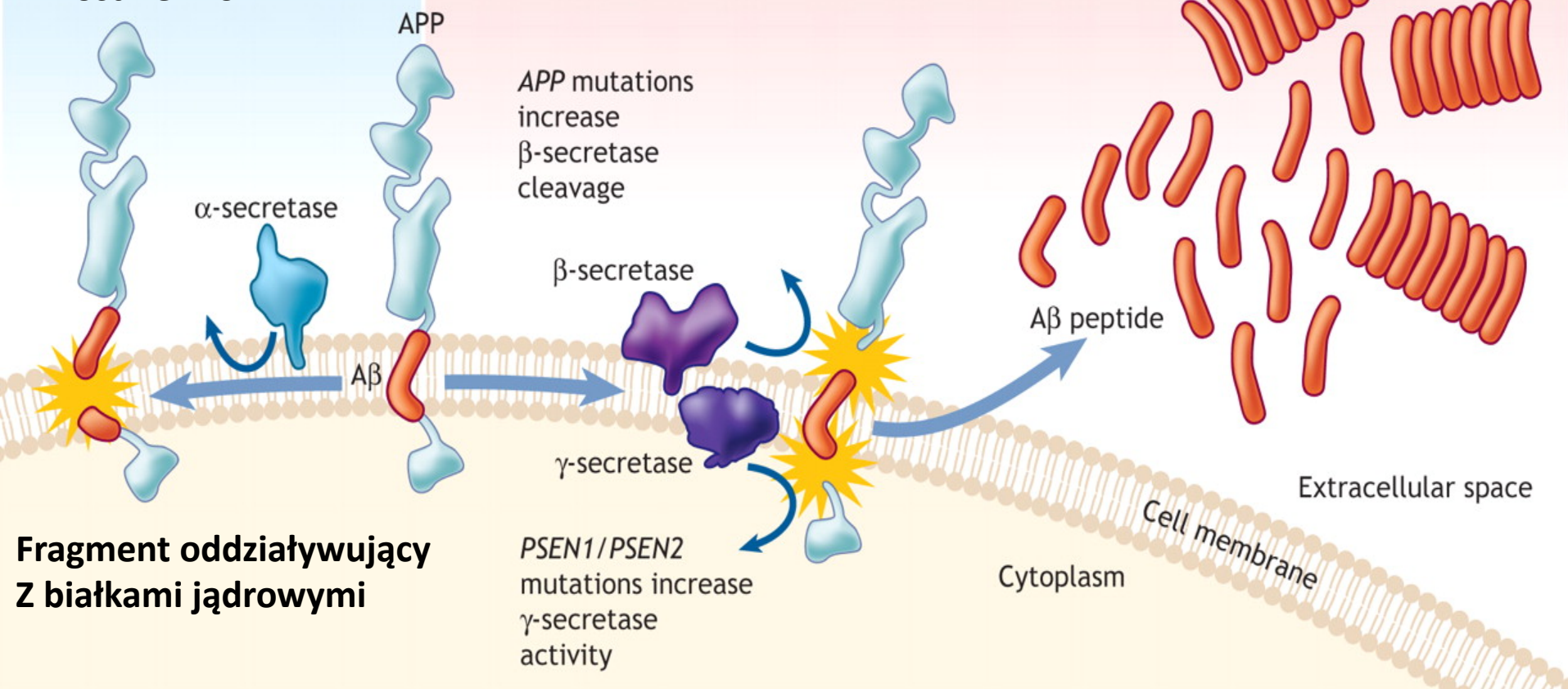
10%

Normal cleavage of amyloid precursor protein

Abnormal cleavage of amyloid precursor protein leading to excess amyloid accumulation

Fragment kontrolujący wzrost nerwów

Fragment oddziałujący z białkami jądrowymi



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



10 %

90%

Normal cleavage of
amyloid precursor protein

Abnormal cleavage of amyloid precursor protein
leading to excess amyloid accumulation

Fragment kontrolujący
wzrost nerwów

APP

APP mutations
increase
 β -secretase
cleavage

 α -secretaseA β β -secretase γ -secretase

PSEN1/PSEN2

mutations increase
 γ -secretase
activity

A β peptideOligomer
aggregate

Extracellular space

Cytoplasm

Cell membrane

Fragment oddziaływający
z białkami jądrowymi



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

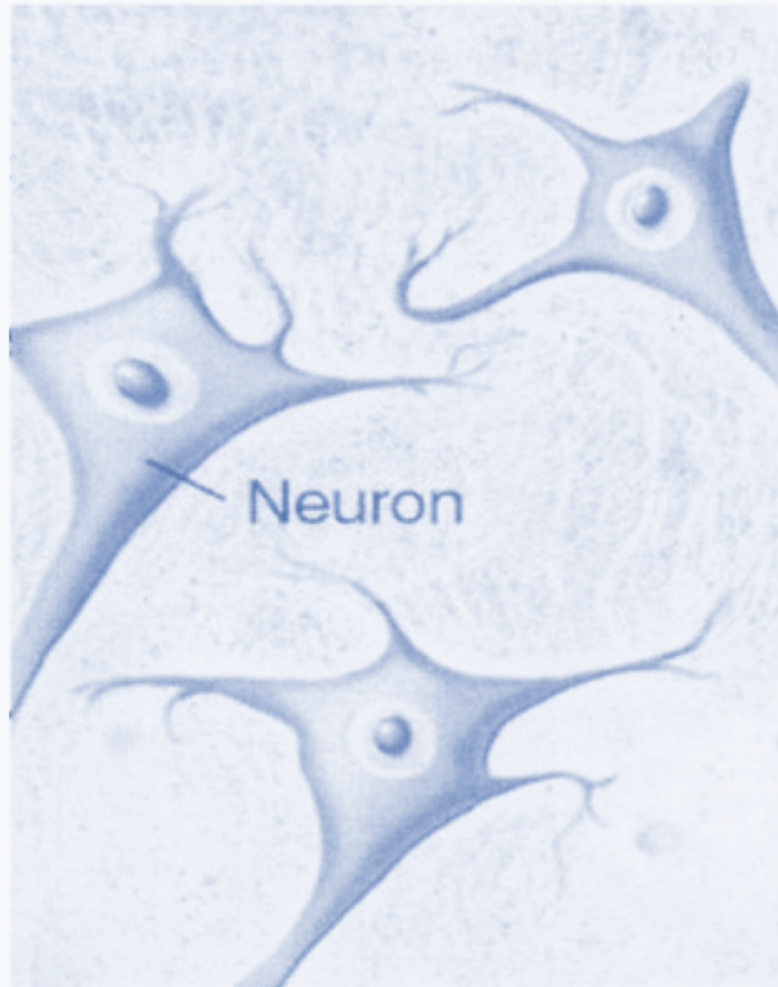


Instytut
Matki i Dziecka

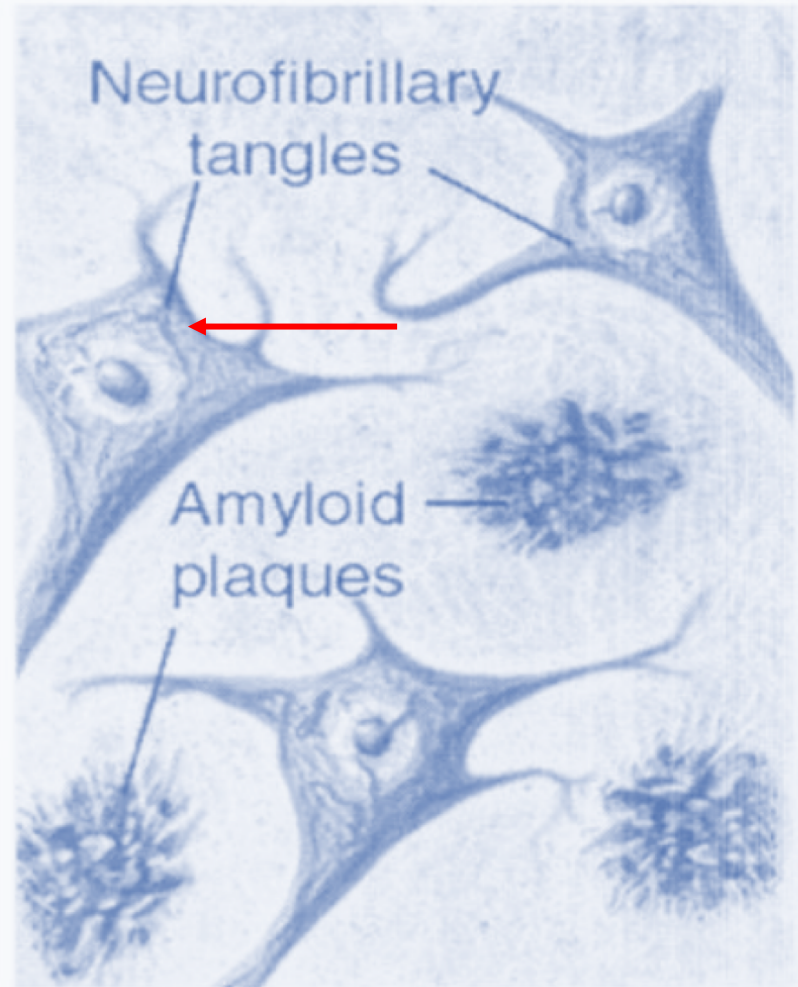
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Normal



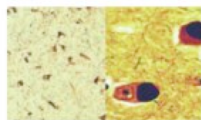
Alzheimer's



OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE

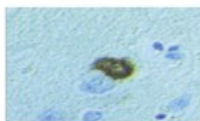
(FTDP)

płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(depozyty białka tau; ciała Picka)



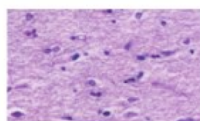
OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO

(LBD)
płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



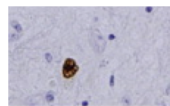
CHOROBA HUNTINGTONA

(HD)
jądra podkorowe/degeneracja neuronów
(inkluzyje białkowe – huntingtina, polQ)



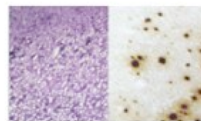
RDZENIOWO-OPUSZKOWY ZANIK MIĘŚNI

(SBMA)
śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(opuszka – inkluzyje białkowe, poliQ)



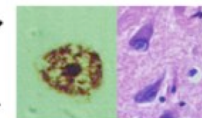
CHOROBY PRIONOWE

zmiany korowe rozproszone
(gębczastość, depozyty białka PrP)



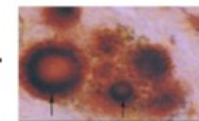
CHOROBA ALZHEIMERA

(AD)
płat skroniowy i ciemieniowy/
zaniki korowe
(blaszki starcze- β amyloid
Splątki fibrylarne – białko tau)



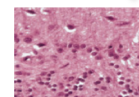
CHOROBA PARKINSONA

(PD)
śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



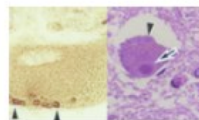
ATAKSJE RDZENIOWO-MÓDŻKOWE

(SCAs)
móżdżek
(inkluzyje białkowe – poliQ)



STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE

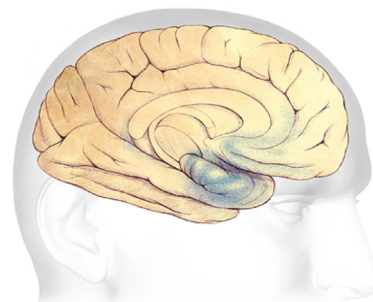
(ALS)
kora ruchowa, pień mózgu, rdzeń kręgowy/
zanik neuronów ruchowych i mięśni
(inkluzyje białkowe – ciała Bunina, ciała podobne do ciał Lewy'ego)



Najwcześniejsze stadia

- brak objawów, które możemy ocenić testami klinicznymi

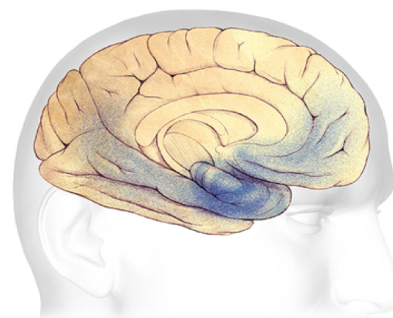
**uczenie się i pamięć
„myślenie” – planowanie**



Pośrednie stadia choroby

**- zazwyczaj moment gdy choroba jest rozpoznawana
(zaburzenia pamięci, trudności z czynnościami życia
codziennego, trudności z określeniem potrzeb)**

**zaburzenia mowy i jej rozumienia
zaburzenia orientacji przestrzennej**



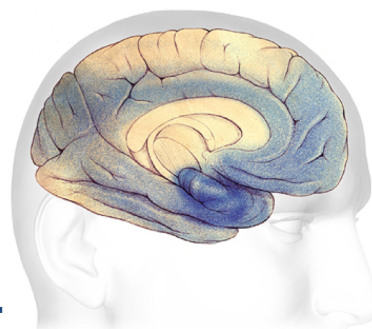
Zaawansowane stadium choroby:

uogólnione uszkodzenie neuronów korowych

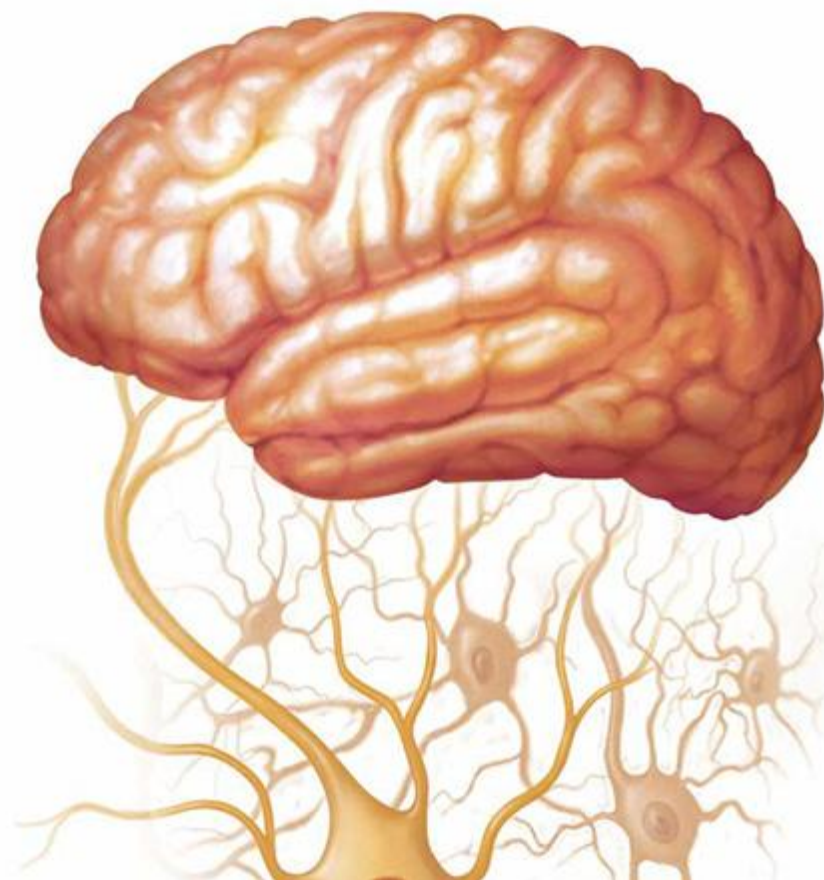
utrata umiejętności samoobsługi

utrata zdolności komunikacji

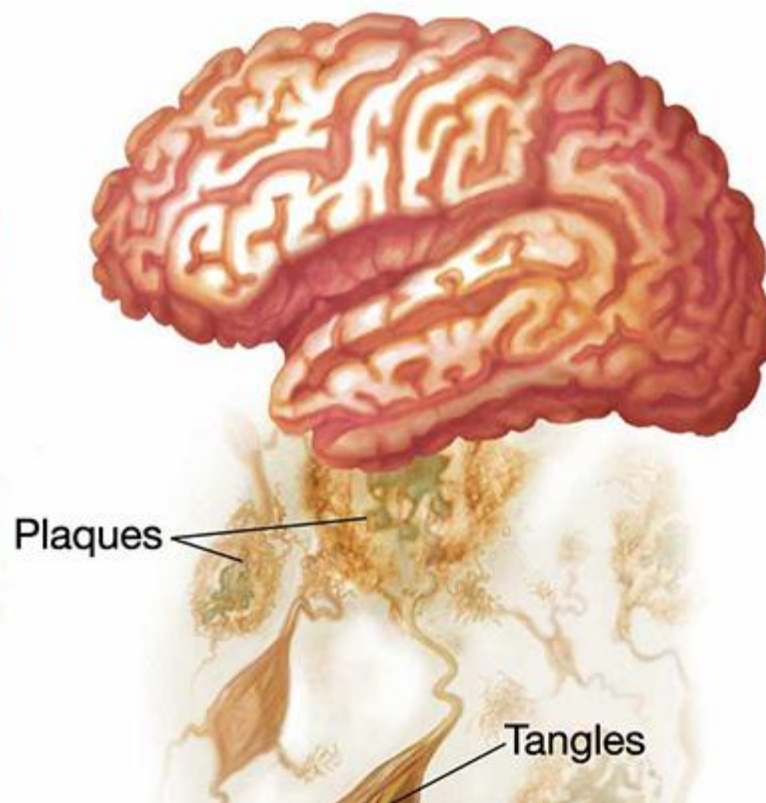
utrata zdolności rozpoznawania osób



Healthy brain



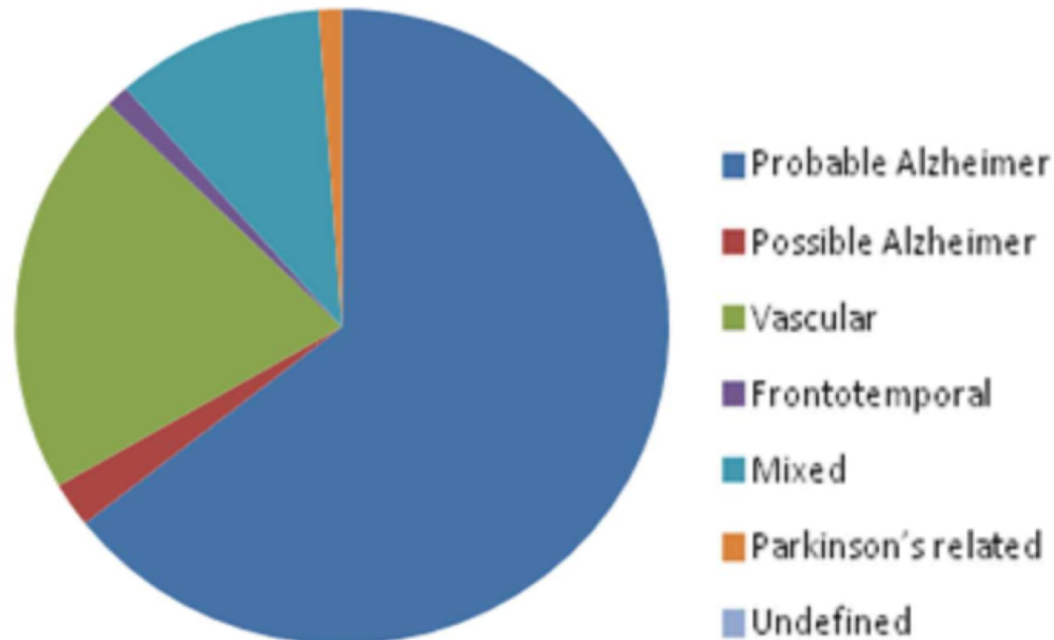
Alzheimer's brain

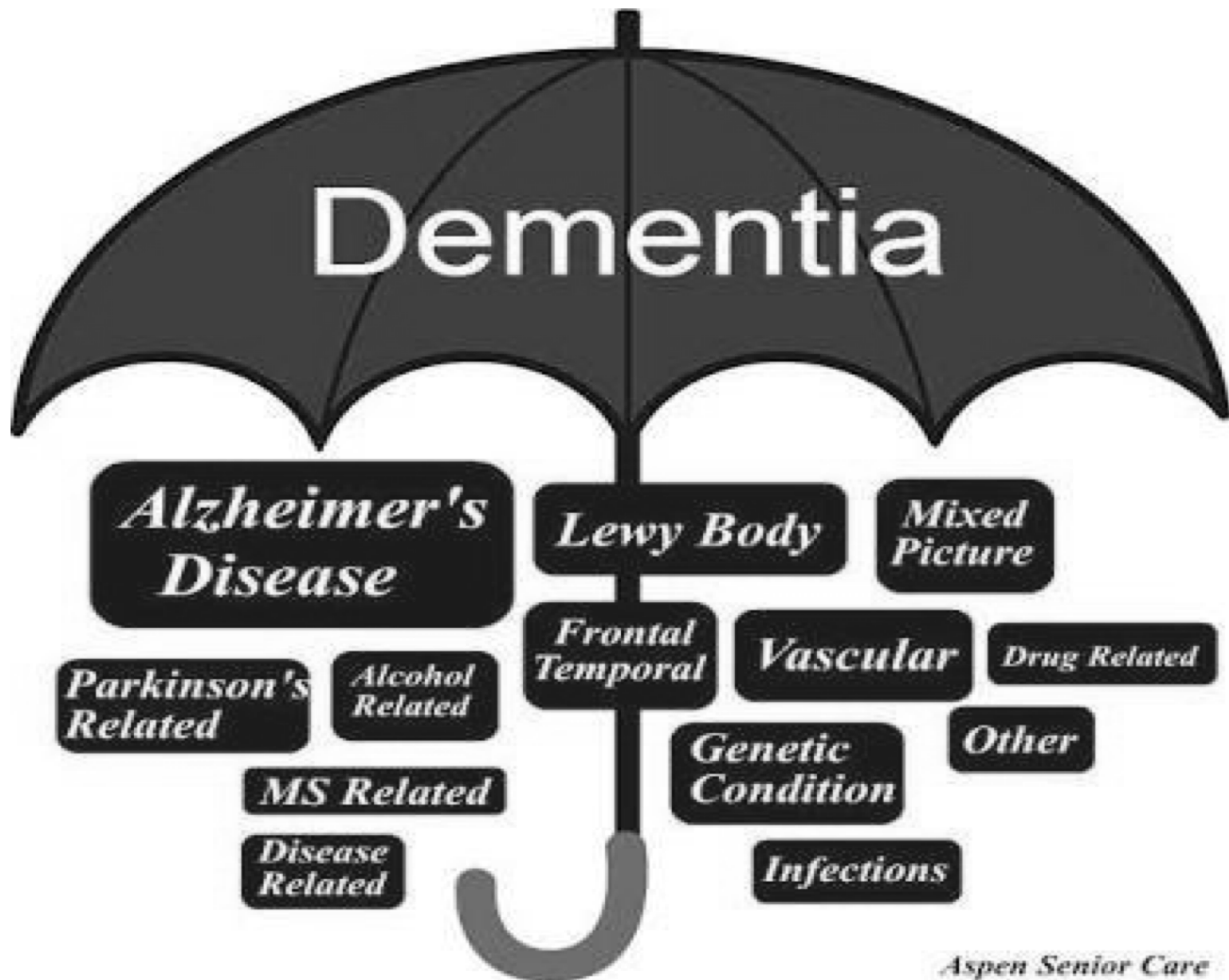


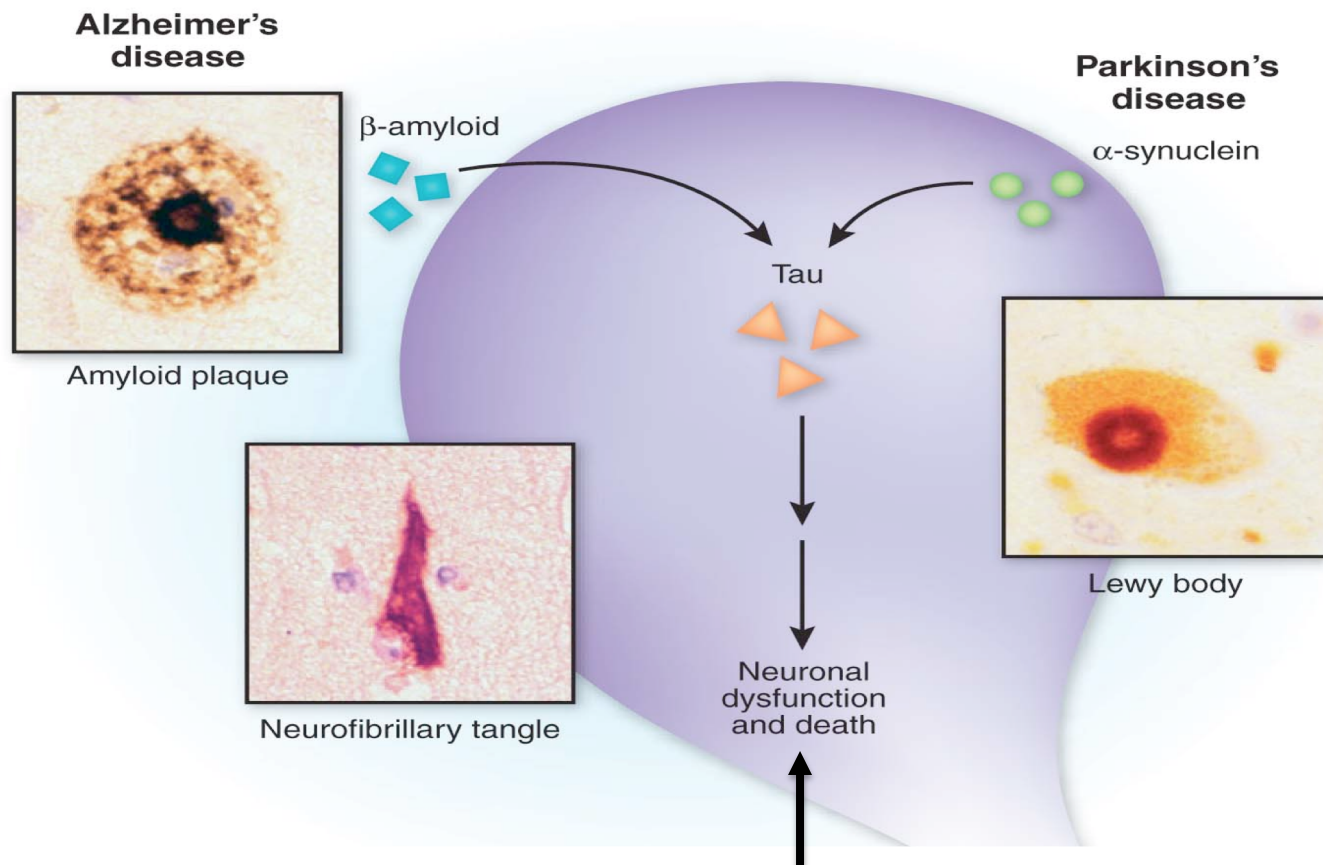
DEMENCJA (OTĘPIENIE) -

zespół objawów zwykle o charakterze przewlekłym i postępującym będących wynikiem zmian zwyrodnieniowych w mózgu prowadzącym do upośledzenia wyższych funkcji korowych pamięci, myślenia, rozumienia oraz do zaburzeń zachowania i zmiany osobowości. Świadomość pozostaje niezaburzona.

Otępienie nie jest normalnym procesem starzenia się organizmu!

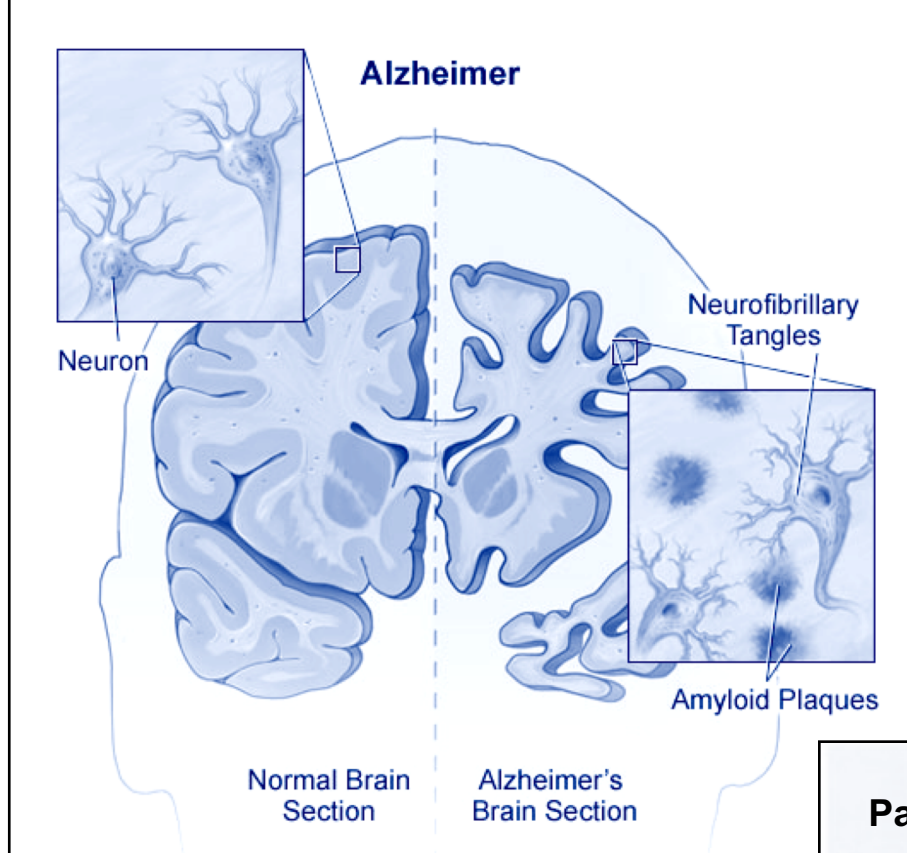




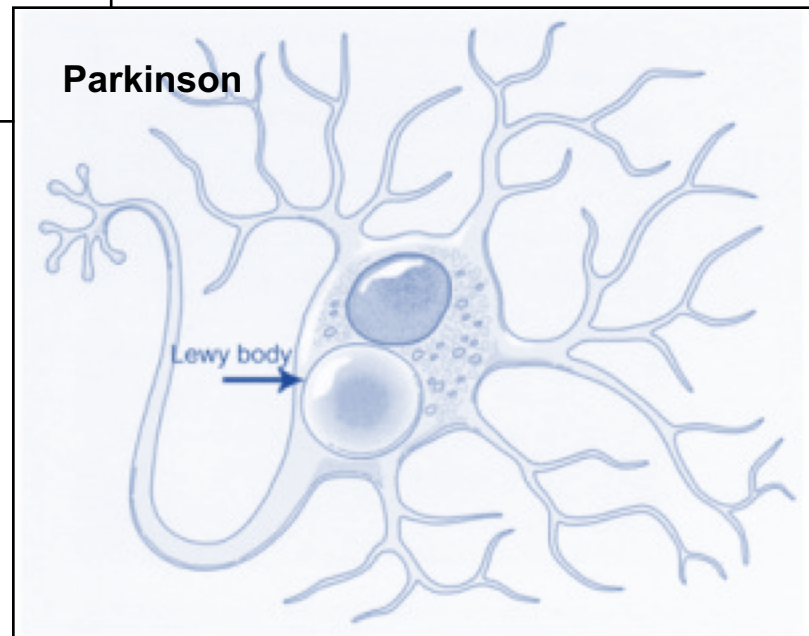


**białko tau „pośrednik”
toksyczności α -synukleiny i β -amyloidu
(spłątki tylko w obecności β -amyloidu)**

**oba białka mogą decydować o kierunku neurodegeneracji
w procesie starzenia i rozwoju jednego lub drugiego typu sporadycznych przypadków AD lub PD**



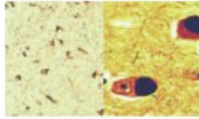
białko Tau



białko α -synukleina

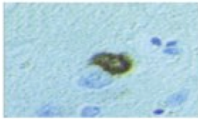
**OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE
(FTDP)**

płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(depozyty białka tau; ciała Picka)



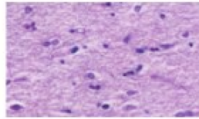
**OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO
(LBD)**

płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



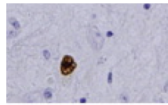
**CHOROBA HUNTINGTONA
(HD)**

jądra podkorowe/degeneracja neuronów
(inkluzyje białkowe – huntingtina, polQ)



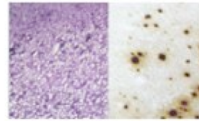
**RDZENIOWO-OPUSZKOWY ZANIK MIĘŚNI
(SBMA)**

śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(opuszka – inkluzyje białkowe, poliQ)



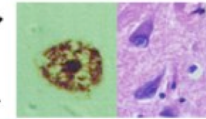
CHOROBY PRIONOWE

zmiany korowe rozproszone
(gąbczastość, depozyty białka PrP)



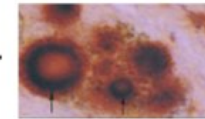
**CHOROBA ALZHEIMERA
(AD)**

**płat skroniowy i ciemieniowy/
zaniki korowe**
(blaszki starcze- β amyloid
Splątki fibrylarne – białko tau)



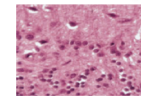
**CHOROBA PARKINSONA
(PD)**

śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



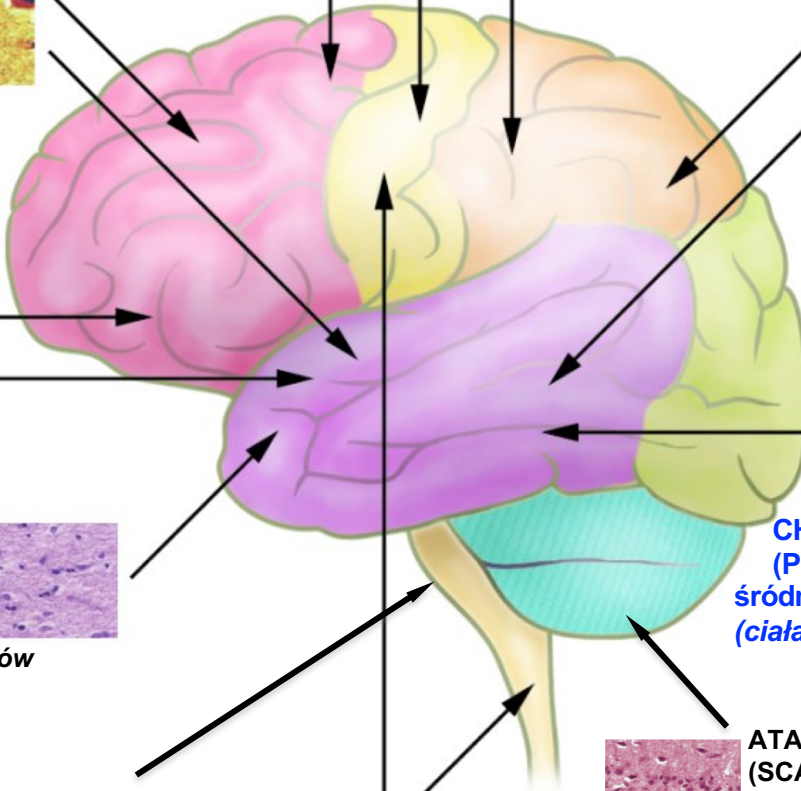
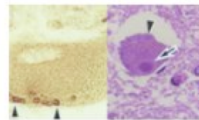
**ATAKSJE RDZENIOWO-MÓDŻKOWE
(SCAs)**

móżdżek
(inkluzyje białkowe – poliQ)

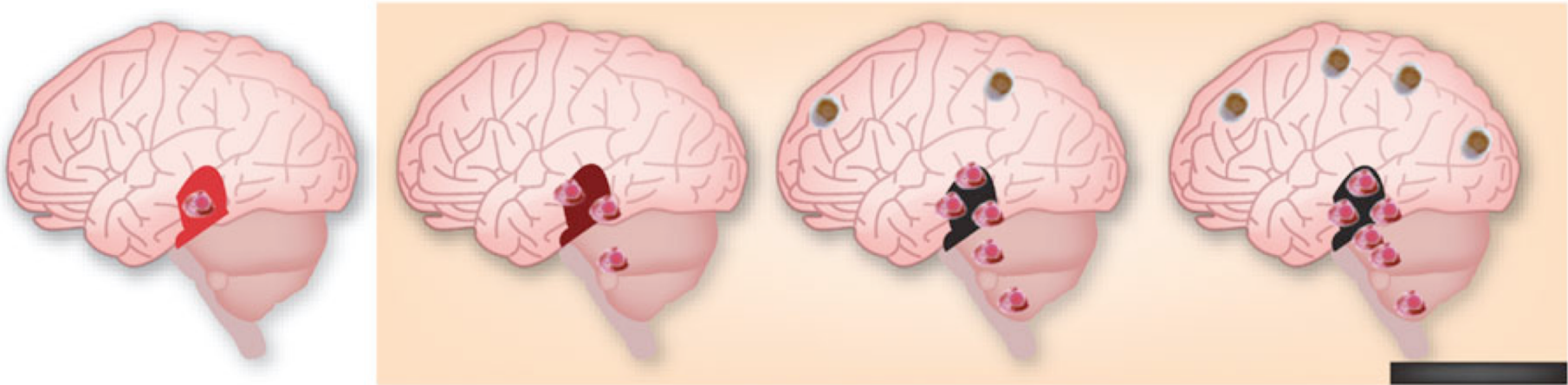


**STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE
(ALS)**

**kora ruchowa, pień mózgu, rdzeń kręgowy/
zanik neuronów ruchowych i mięśni**
(inkluzyje białkowe – ciała Bunina, ciała podobne do ciał Lewy'ego)

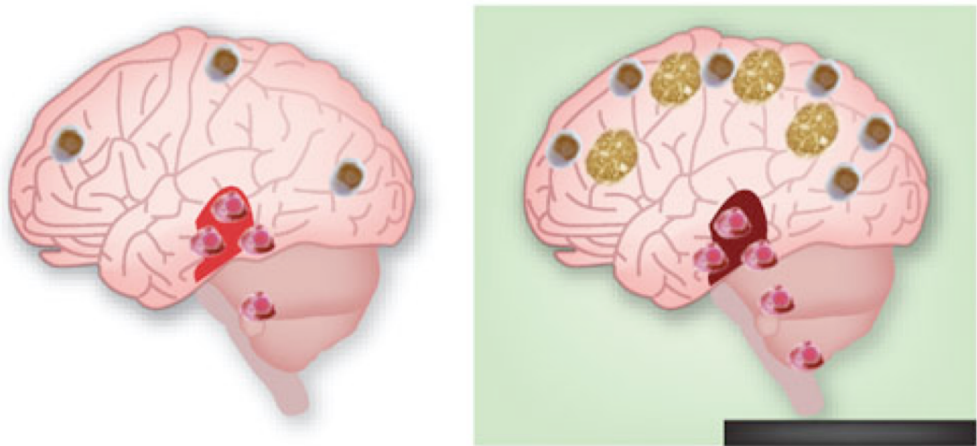


Parkinson's disease

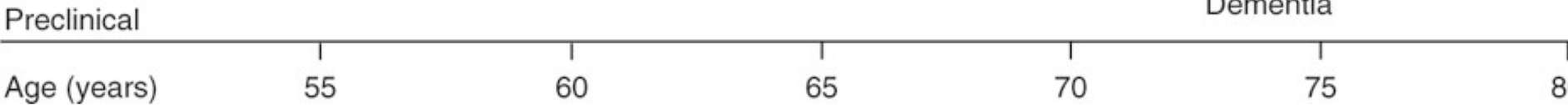


Dementia

Parkinson's disease with dementia (PDD)



Dementia



Choroba Parkinsona

Objawy choroby Parkinsona to drżenie spoczynkowe, najczęściej jednej ręki. Jest to niezależne od jej pozycji. Często ustępuje ono przy wykonywaniu ruchu.

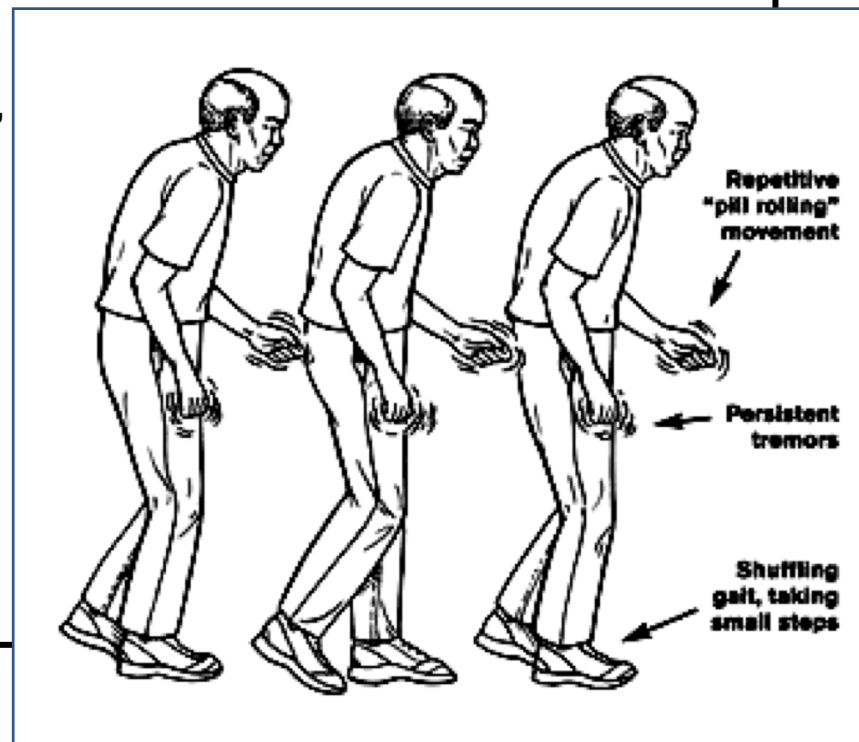
Chory odczuwa spowolnienie ruchowe, sztywność kończyn i tułowia, zaburzenia równowagi, mrowienie, drętwienie a nawet ból jednej kończyny.

Jego sylwetka staje się pochylona, a twarz staje się maskowata, ma ograniczoną mimikę, a napięcie mięśniowe staje się wzmożone.

Można też zaobserwować:
zmianę głosu,
zaburzenia wegetatywne,
mikrografię
zaburzenia emocjonalne,
cechy otępienia
kłopoty z zasypianiem.

Dobra odpowiedź na leczenie lewodopą

kom. dopaminergiczne



Normal Midbrain



Parkinson's Midbrain

Is Parkinson's disease a prion disorder?

Koncepcja Braak'a 6-cio etapowe rozprzestrzenianie się PD

obecności ciał Lewy'ego w splotach nerwowych
układu pokarmowego

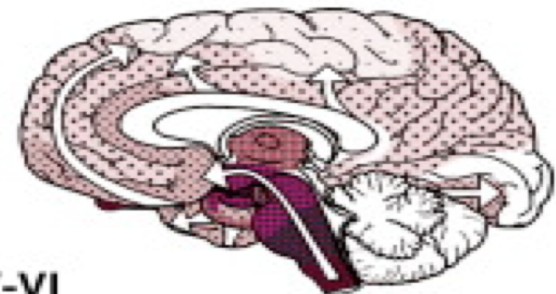
pierwszym obszarem mózgu,
w którym pojawiają się ciała Lewy'ego,
jest jądro grzbietowe nerwu błędnego -
nerwu, który ciągnąc się przez całą
klatkę piersiową, przechodzi wraz z
przełykiem przez przeponę i łączy mózg
z układem pokarmowym



α -SYNUCLEIN



III-IV



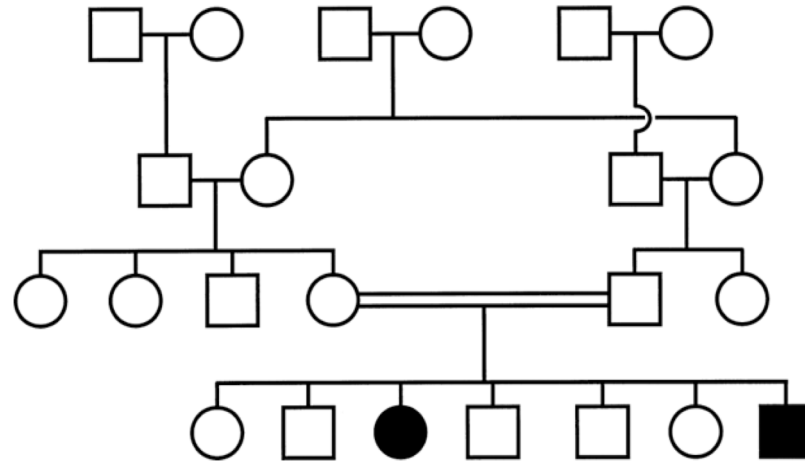
V-VI

TRENDS in Neurosciences

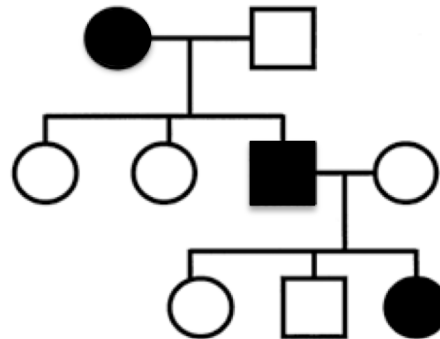
Choroba Parkinsona

90% forma sporadyczna PD
10% postaci monogenowe

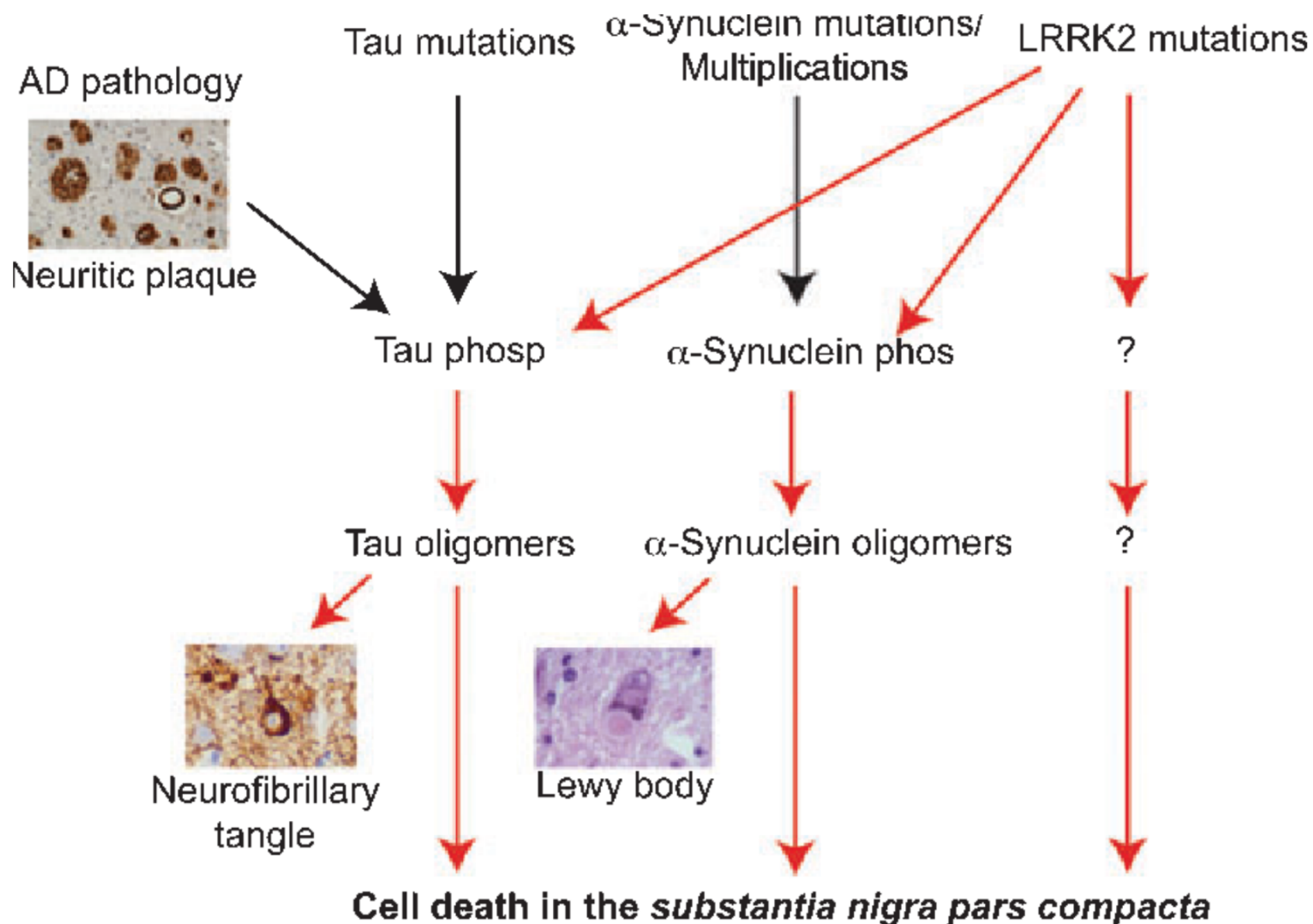
wiek zachorowania < 50 (45) r.ż.
zazwyczaj formy rodzinne AR
– geny *PARK2*, *DJ1*, *PINK1*

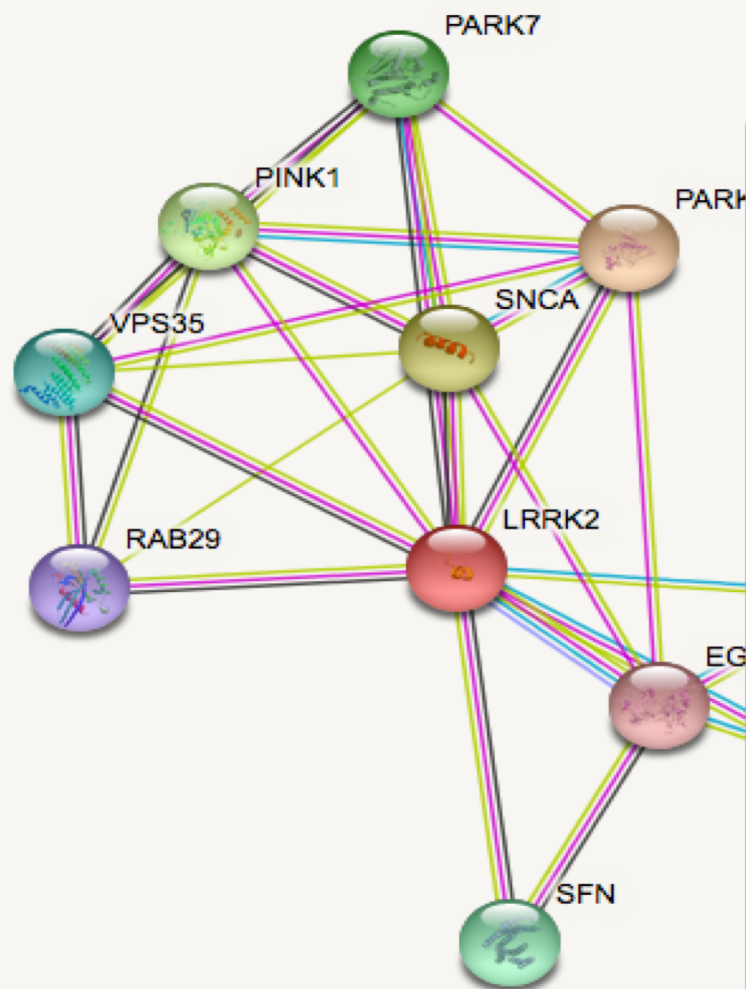


wiek zachorowania > 50 r.ż.
zazwyczaj formy rodzinne AD
– geny *SNCA*, *LRRK2*



Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p36.23	Parkinson disease 7, autosomal recessive early-onset	<u>AR</u>	3	606324	DJ1	602533
1p36.13	Kufor-Rakeb syndrome	<u>AR</u>	3	606693	ATP13A2	610513
1p36.12	Parkinson disease 6, early onset	<u>AR</u>	3	605909	PINK1	608309
1p32	{Parkinson disease 10}		2	606852	PARK10	606852
1p31.3	Parkinson disease 19a, juvenile-onset	<u>AR</u>	3	615528	DNAJC6	608375
1p31.3	Parkinson disease 19b, early-onset	<u>AR</u>	3	615528	DNAJC6	608375
1q22	{Parkinson disease, late-onset, susceptibility to}	<u>AD, Mu</u>	3	168600	GBA	606463
1q32	{Parkinson disease 16}		2	613164	PARK16	613164
2p13	{Parkinson disease 3}		2	602404	PARK3	602404
2p13.1	{Parkinson disease 13}		3	610297	HTRA2	606441
2q37.1	{Parkinson disease 11}		3	607688	GIGYF2	612003
3q22	Parkinson disease 21	<u>AD</u>	2	616361	PARK21	616361
3q27.1	{Parkinson disease 18}	<u>AD</u>	3	614251	EIF4G1	600495
4p13	{?Parkinson disease 5, susceptibility to}	<u>AD</u>	3	613643	UCHL1	191342
4q22.1	Parkinson disease 4	<u>AD</u>	3	605543	SNCA	163890
4q22.1	Parkinson disease 1	<u>AD</u>	3	168601	SNCA	163890
4q23	{Parkinson disease, susceptibility to}	<u>AD, Mu</u>	3	168600	ADH1C	103730
6q26	Parkinson disease, juvenile, type 2	<u>AR</u>	3	600116	PRKN	602544
6q27	{Parkinson disease, susceptibility to}	<u>AD, Mu</u>	3	168600	TBP	600075
7p11.2	Parkinson disease 22, autosomal dominant	<u>AD</u>	3	616710	CHCHD2	616244
12q12	{Parkinson disease 8}	<u>AD</u>	3	607060	LRRK2	609007
12q24.12	{Parkinson disease, late-onset, susceptibility to}	<u>AD, Mu</u>	3	168600	ATXN2	601517
13q21.33	{Parkinson disease, susceptibility to}	<u>AD, Mu</u>	3	168600	ATXN8OS	603680
15q22.2	Parkinson disease 23, autosomal recessive, early onset	<u>AR</u>	3	616840	VPS13C	608879
16q11.2	{Parkinson disease 17}	<u>AD</u>	3	614203	VPS35	601501
17q21.31	{Parkinson disease, susceptibility to}	<u>AD, Mu</u>	3	168600	MAPT	157140
21q22.11	Parkinson disease 20, early-onset	<u>AR</u>	3	615530	SYNJ1	604297
22q12.3	Parkinson disease 15, autosomal recessive	<u>AR</u>	3	260300	FBXO7	605648
22q13.1	Parkinson disease 14, autosomal recessive	<u>AR</u>	3	612953	PLA2G6	603604
Xq21-q25	{Parkinson disease 12}		2	300557	PARK12	300557
Xq24	{Parkinson disease, age of onset, modifier}	<u>AD, Mu</u>	3	168600	GLUD2	300144





LRRK2

Information

Leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2; Positively regulates autophagy through a calcium-dependent activation of the CaMKK/AMPK signaling pathway. The process involves activation of nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) receptors, increase in lysosomal pH, and calcium release from lysosomes. Together with RAB29, plays a role in the retrograde trafficking pathway for recycling proteins, such as mannose 6 phosphate receptor (M6PR), between lysosomes and the Golgi apparatus in a retromer-dependent manner. Regulates neuronal process morphology in the intact [...]

Identifier: ENSP00000298910, LRRK2

Organism: Homo sapiens



- show protein sequence
- homologs among STRING organisms
- Pathways, Functions, Resources (GeneCards)

Choroba Parkinsona (PD) - etiologia

PREDYSPOZYCJE GENETYCZNE:

Warianty w genach

LRRK2

PARKIN

MAPT

GBA

inne

STRES OKSYDACYJNY

Dysfunkcja mitochondriów

Dysfunkcja proteasomów

Autooksydacja dopaminy

ROS

inne

GENY SPRAWCZE

SNCA

PARKIN

PINK1

DJ-1

LRRK2

inne

NEUROTOKSYNY

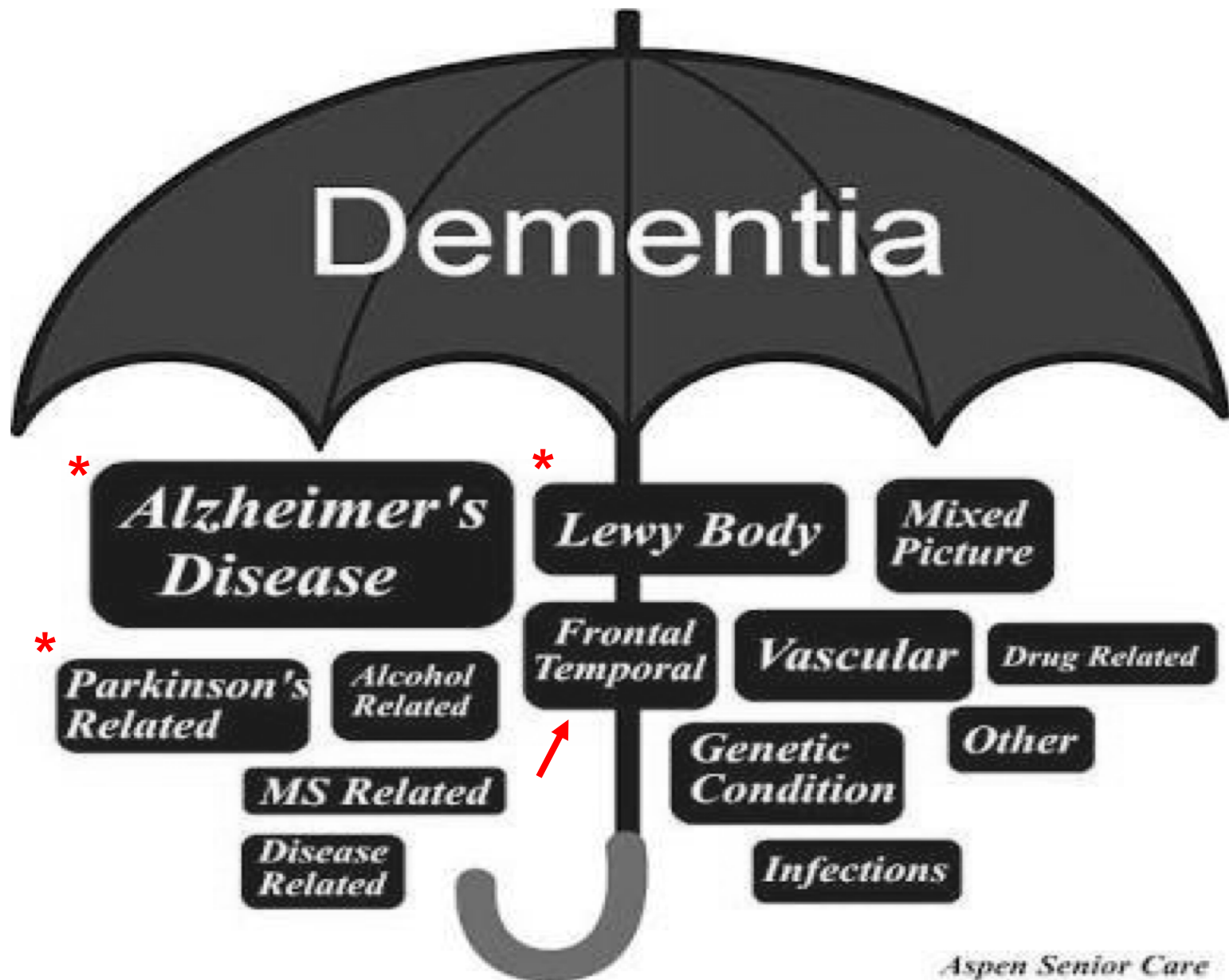
Ksenobiotyki

Pestycydy

Herbicydy

Czynniki zakaźne

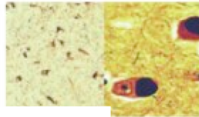




OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE

(FTDP)

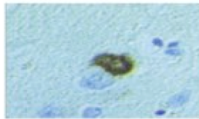
płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(depozyty białka tau; ciała Picka)



OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO

(LBD)

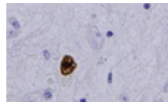
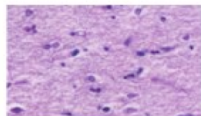
płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



CHOROBA HUNTINGTONA

(HD)

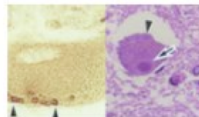
jądra podkorowe/degeneracja neuronów
(inkluzyje białkowe – huntingtina, polQ)



RDZENIOWO-OPUSZKOWY ZANIK MIĘŚNI

(SBMA)

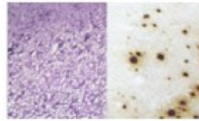
śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(opuszka – inkluzyje białkowe, poliQ)



CHOROBY PRIONOWE

zmiany korowe rozproszone

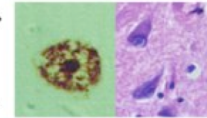
(gębczastość, depozyty białka PrP)



CHOROBA ALZHEIMERA

(AD)

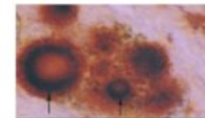
płat skroniowy i ciemieniowy/
zaniki korowe
(blaszki starcze- β amyloid
Splątki fibrylarne – białko tau)



CHOROBA PARKINSONA

(PD)

śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)

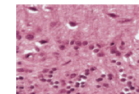


ATAKSJE RDZENIOWO-MÓDŻKOWE

(SCAs)

móżdżek

(inkluzyje białkowe – poliQ)



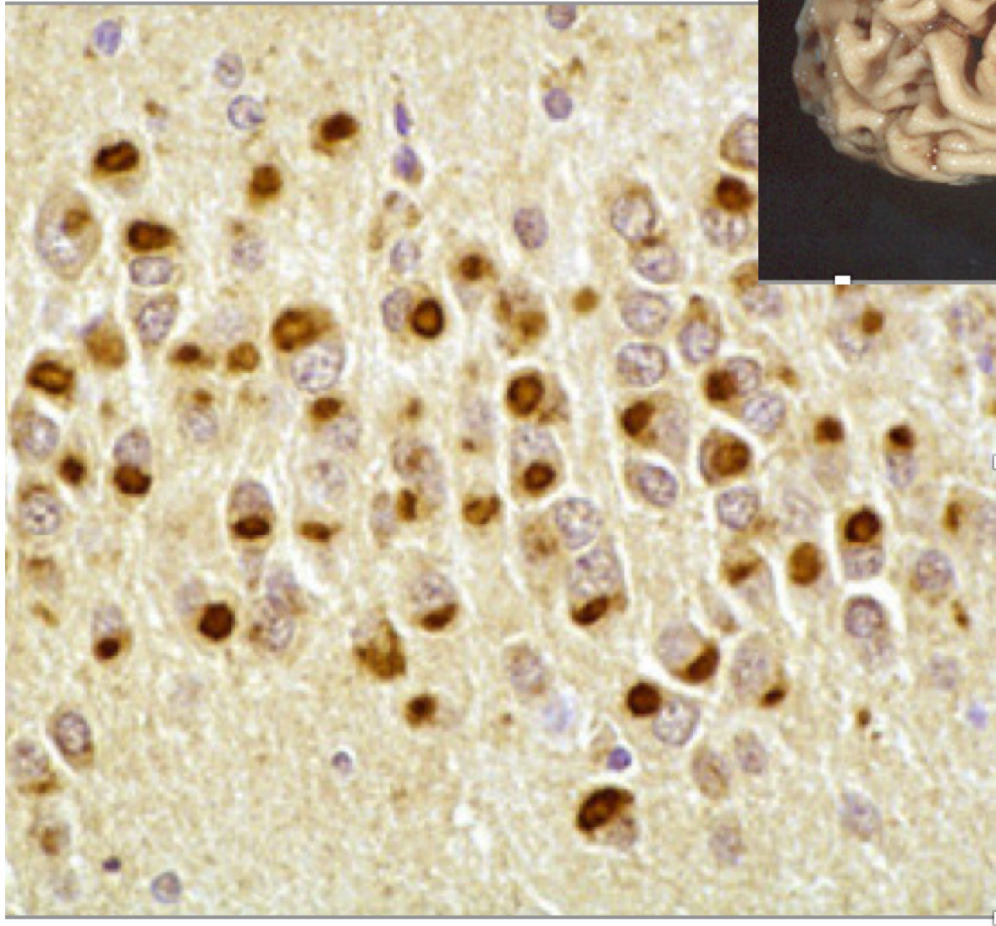
STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE

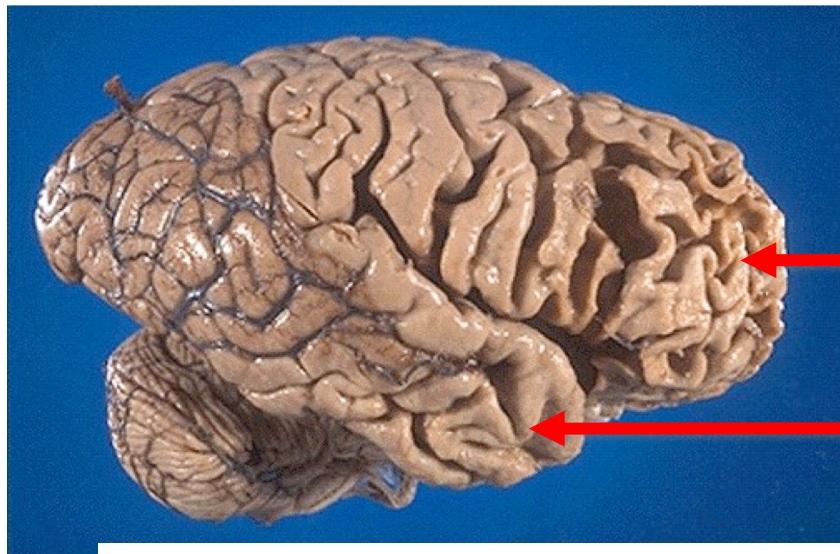
(ALS)

kora ruchowa, pień mózgu, rdzeń kręgowy/
zanik neuronów ruchowych i mięśni

(inkluzyje białkowe – ciała Bunina, ciała podobne do ciał Lewy'ego)

FTD – jest tauopatią





FTD – 2% chorób otępiennych

Obszary związane z mową i językiem a także osobowością i funkcjami socjalnymi

PŁAT CZOŁOWY

PŁAT SKRONIOWY

otępienie czołowo-skroniowe (*ang.* frontotemporal dementia - fvFTD) z dominującymi zaburzeniami zachowania, nazywane również wariantem czołowym

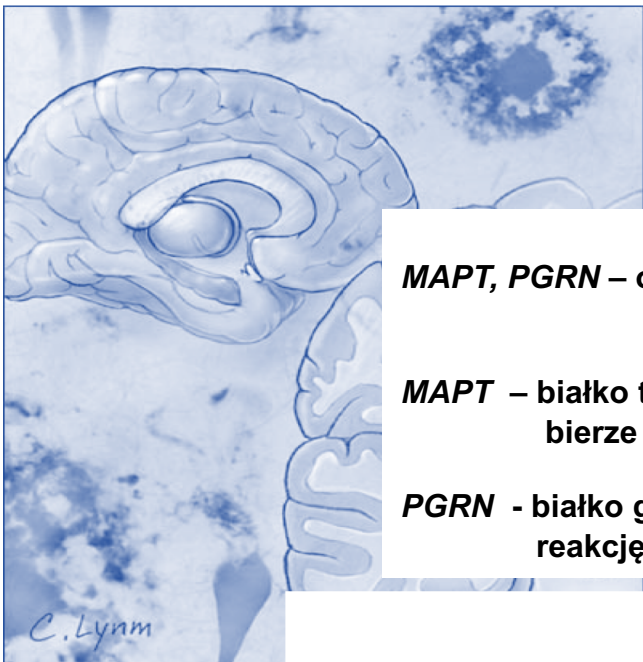
otępienie semantyczne (*ang.* semantic dementia - SD) z dominującymi zaburzeniami językowymi, zwane również wariantem skroniowym (tvFTD)

postępującą afazję bez płynności mowy (*ang.* Progressive non-fluent aphasia - PA)

otępienie czołowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężone z chromosomem 17 (rzadka, mutacje w genie *MAPT*, białko *tau*)

otępienie towarzyszące chorobie neuronu ruchowego - 20% chorych z ALS

zwyrodnienie korowo-podstawne (*ang.* corticobasal degeneration – CBD)



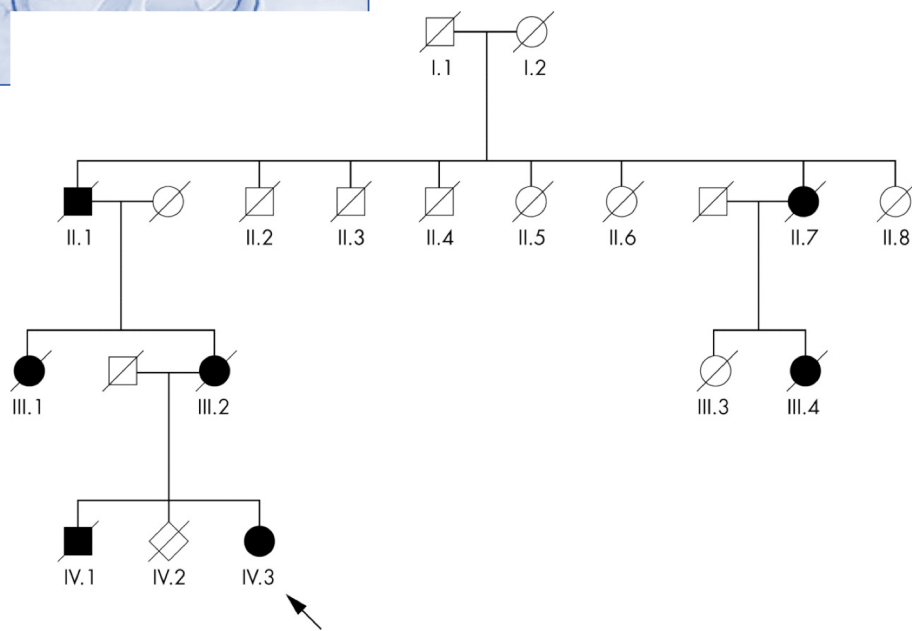
FTD

- 30 – 50% przypadki rodzinne AD/MAPT

MAPT, PGRN – oba zlokalizowane w locus 17q21

MAPT – białko tau, związane z mikrotubulami,
bierze udział w budowie i stabilizacji cytoszkieletu

PGRN - białko granulina, czynnik wzrostowy zaangażowany w różnicowanie komórek,
reakcję zapalną, naprawę tkanek i rozwój mózgu



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



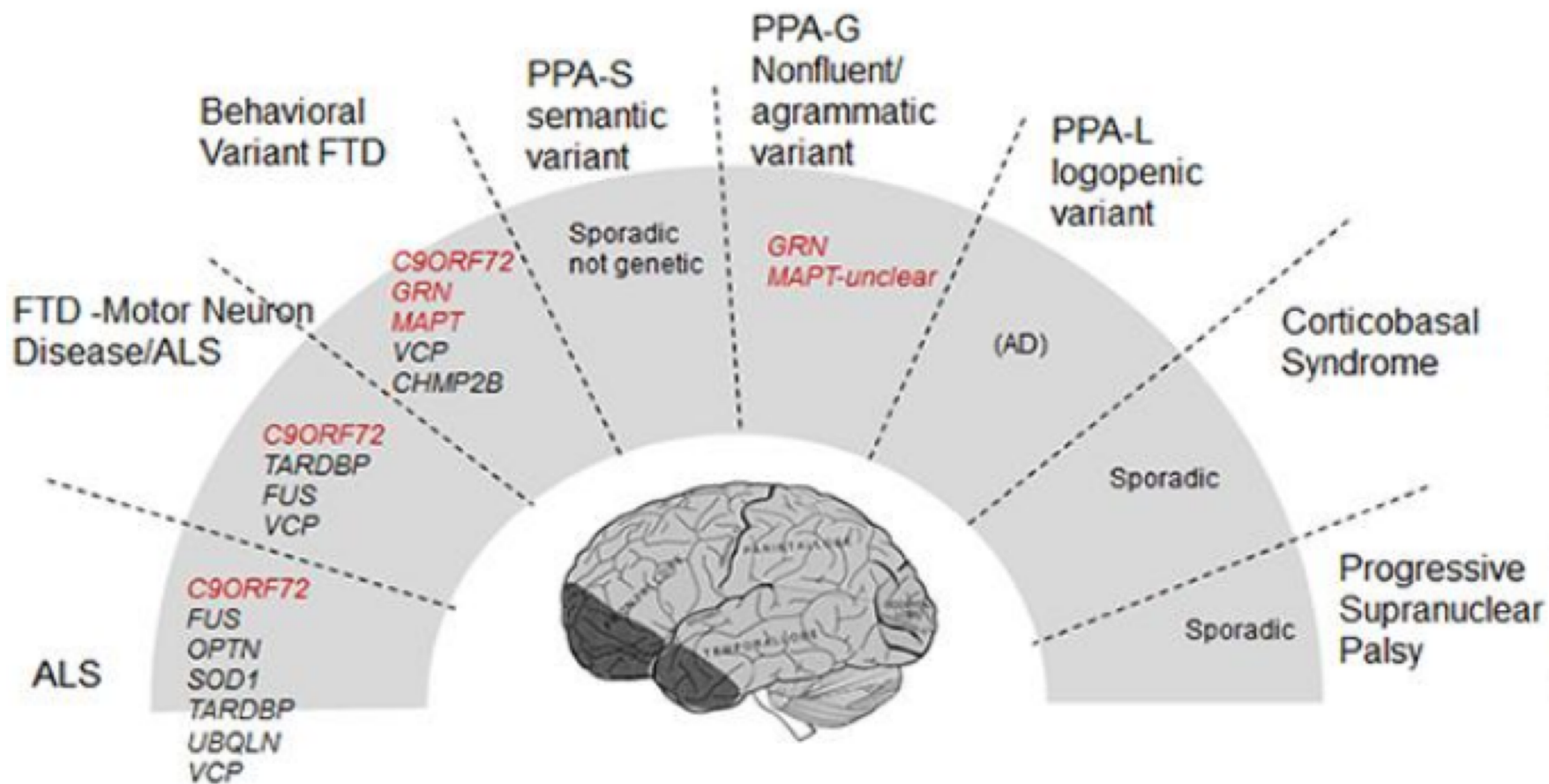
Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny





Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



10% FTD ma charakter dziedziczny

***MAPT, PGRN* – oba zlokalizowane w locus 17q21**

***MAPT* – białko tau, związane z mikrotubulami,
bierze udział w budowie i stabilizacji cytoszkieletu**

***PGRN* - białko granulina, czynnik wzrostowy zaangażowany w różnicowanie komórek,
reakcję zapalną, naprawę tkanek i rozwój mózgu**

***C9ORF72* - białko C9orf72 o nieznanej funkcji (40%famALS, 10% sporadic ALS)**

ALS, ALS-FTD, FTD

C9ORF72 - MAPT - PRGN

ALS-FTD

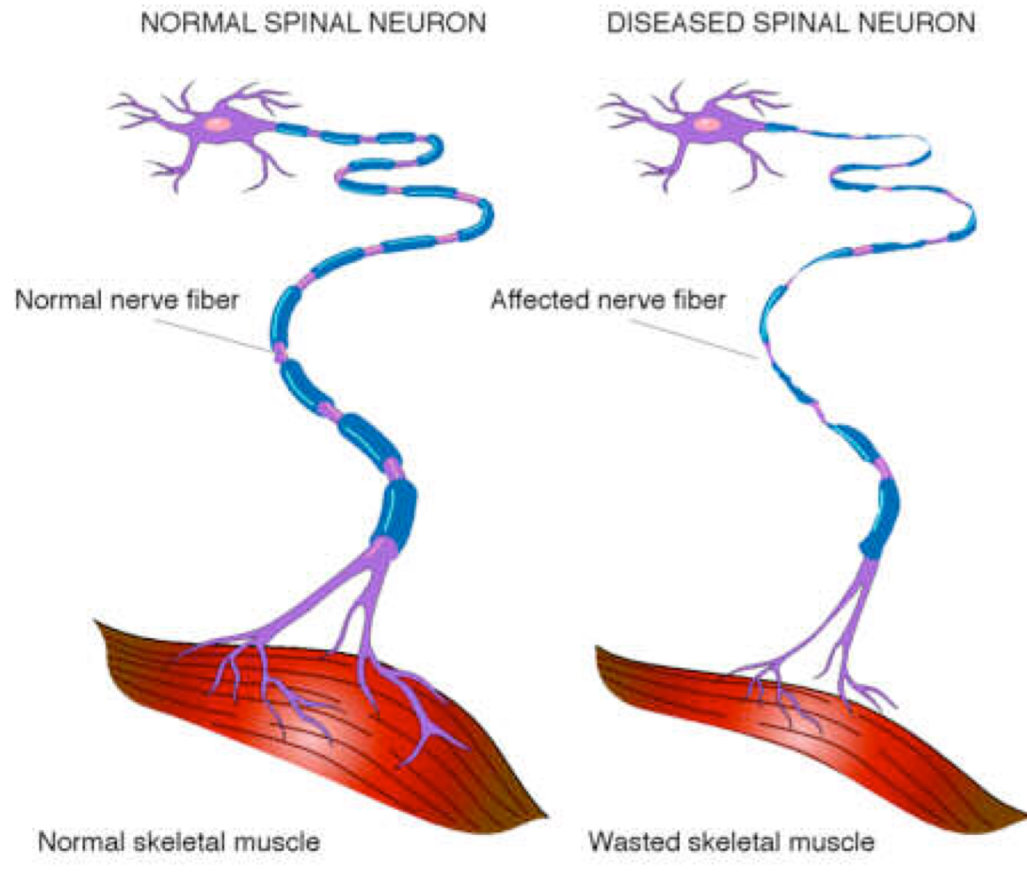
ALS

FTD - częściej

ALS – rzadko

FTD-U - mutacje w genie *TAR DNA Binding Protein*, białko TDP-43, ale także 6% rodzinnych przypadków ALS (w złoгах białkowych ubikwityna)

Stwardnienie zanikowe boczne (Amyotrophic lateral sclerosis – ALS)



uszkodzenie neuronów ruchowych

postępujące osłabienie, atrofia i spastyczność mięśni

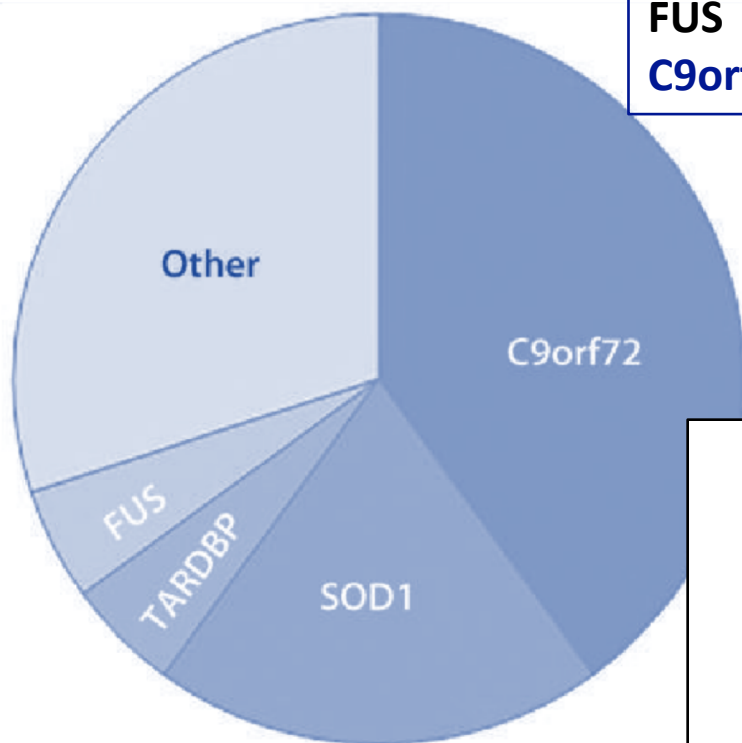
Stwardnienie Zanikowe Boczne (ALS)

SOD1 - dysmutaza nadtlenkowa

TARDBP - TAR DNA Binding Protein, białko TDP-43

FUS - RNA-binding protein FUS/TLS

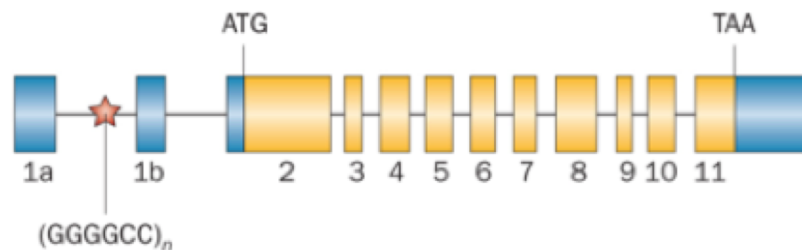
C9orf72 - metabolizm RNA, białko presynaptyczne



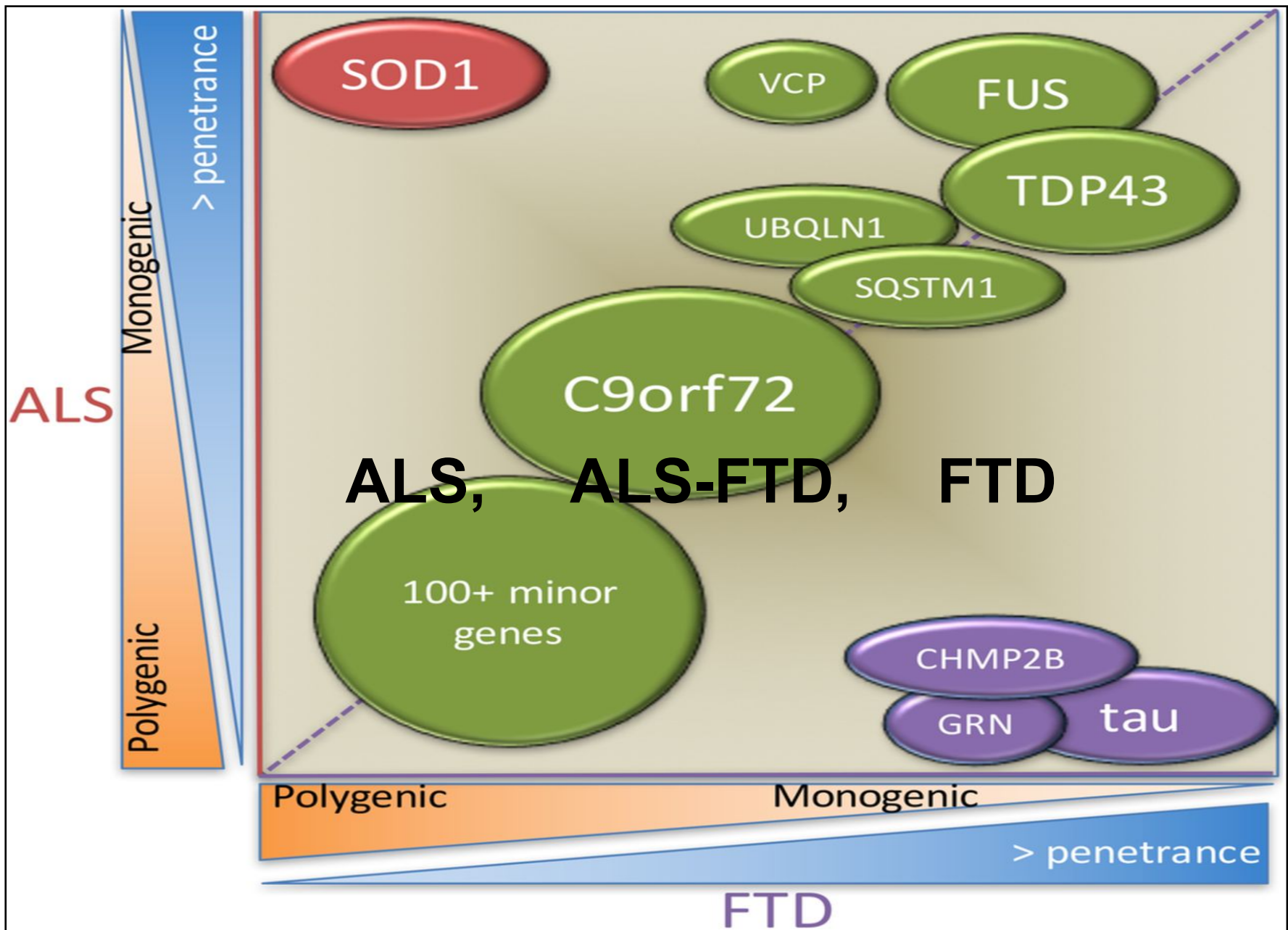
ALS – 20% FALS mutacje w genie SOD1
(Cu/Zn dysmutaza nadlenkowa)

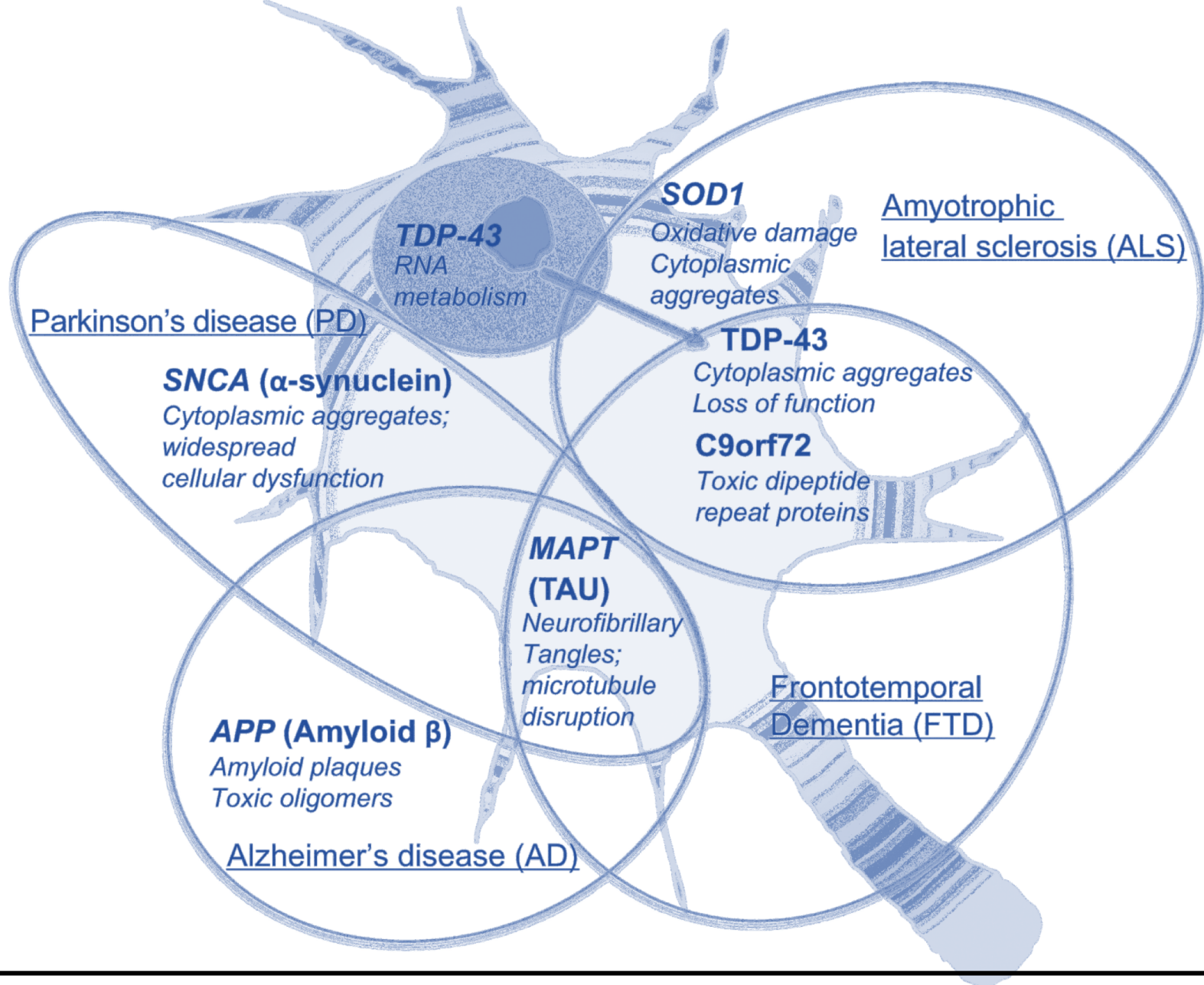
sprzeżona z chromosom 9

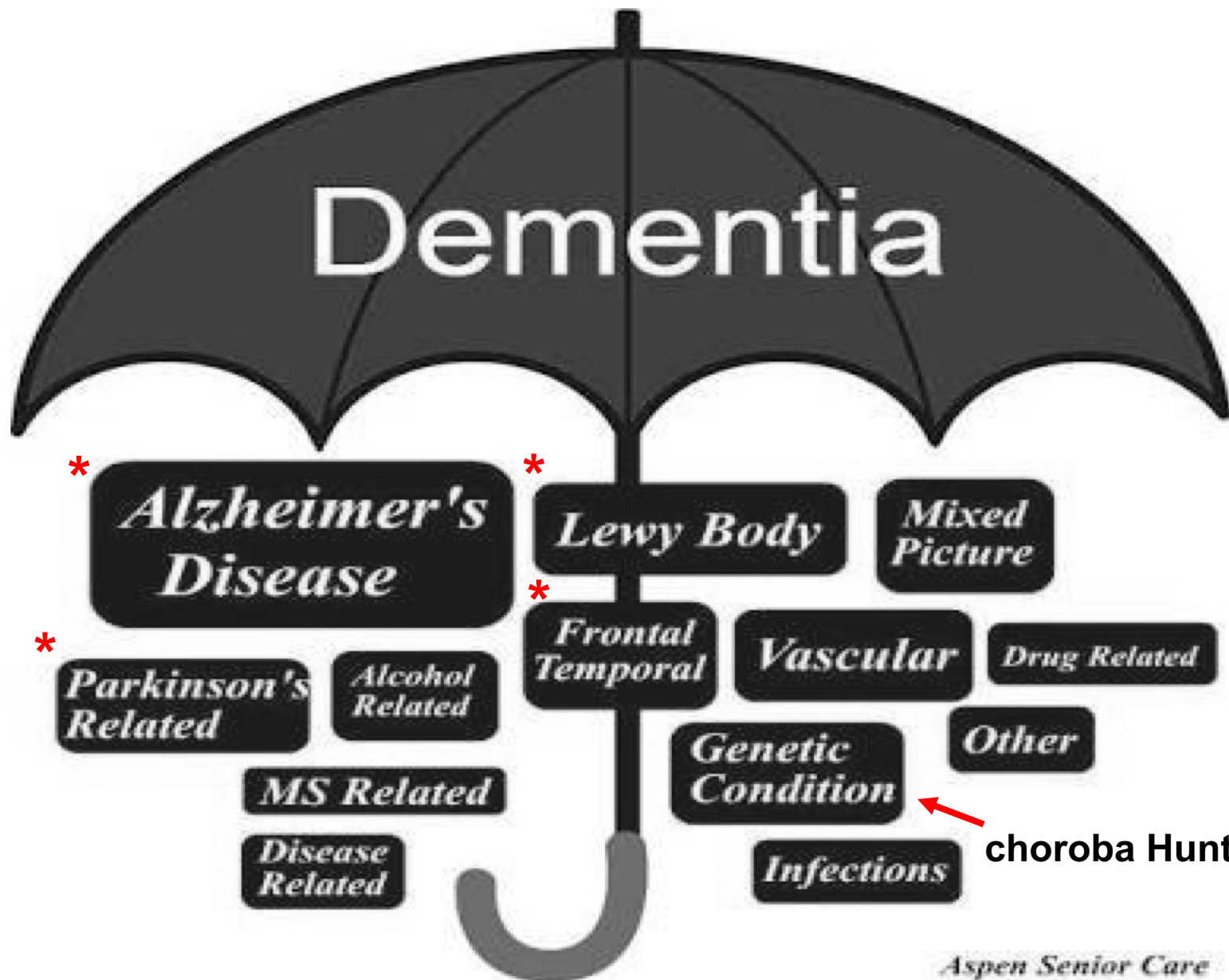
mutacja w genie C9ORF72 (białko C9orf72 o nieznanej funkcji)



Mutacja – ekspansja sekwencji sześci nukleotydowej w 5' regionie niekodującym genu



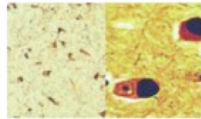




OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE

(FTDP)

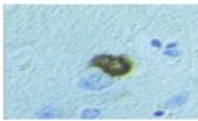
płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(depozyty białka tau; ciała Picka)



OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO

(LBD)

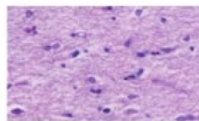
płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



CHOROBA HUNTINGTONA

(HD)

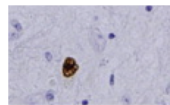
jądra podkorowe/degeneracja neuronów
(inkluzyje białkowe – huntingtina, polQ)



RDZENIOWO-OPUSZKOWY ZANIK MIĘŚNI

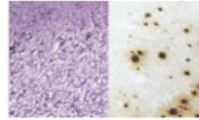
(SBMA)

śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(opuszka – inkluzyje białkowe, poliQ)



CHOROBY PRIONOWE

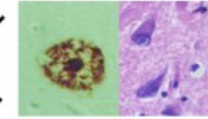
zmiany korowe rozproszone
(gębczastość, depozyty białka PrP)



CHOROBA ALZHEIMERA

(AD)

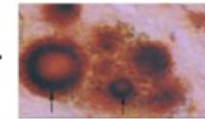
płat skroniowy i ciemieniowy/ zaniki korowe
(blaszki starcze- β amyloid
Splątki fibrylarne – białko tau)



CHOROBA PARKINSONA

(PD)

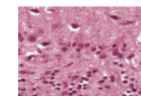
śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



ATAKSJE RDZENIOWO-MÓDŻKOWE

(SCAs)

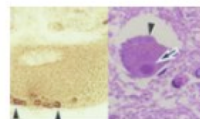
móżdżek
(inkluzyje białkowe – poliQ)



STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE

(ALS)

kora ruchowa, pień mózgu, rdzeń kręgowy/ zanik neuronów ruchowych i mięśni
(inkluzyje białkowe – ciała Bunina, ciała podobne do ciał Lewy'ego)

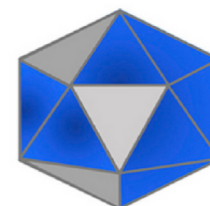




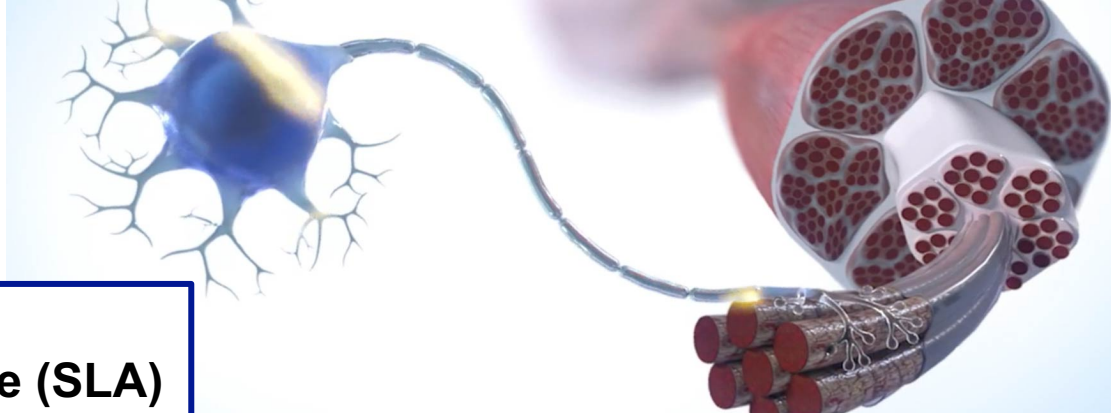
Medycyna Spersonalizowana



Charakterystyka Fenotypu
Odpowiedni test diagnostyczny
Prawidłowa Interpretacja Wyniku



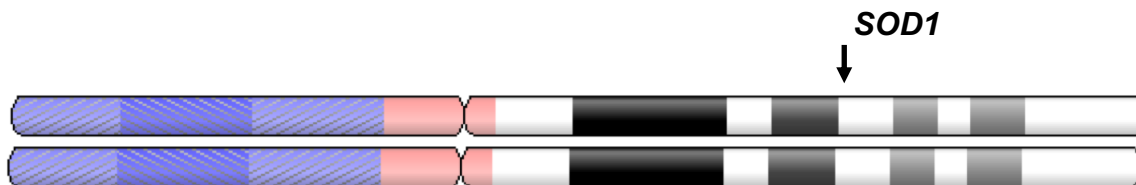
zindywidualizowana terapia
farmakoterapia
terapia genowa



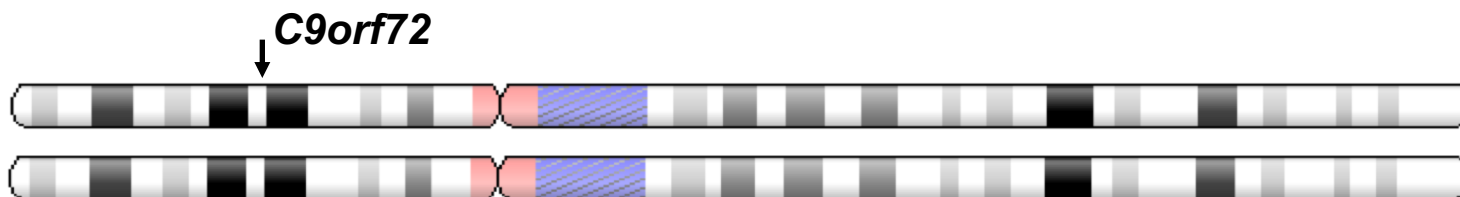
Stwardnienie zanikowe boczne (SLA)

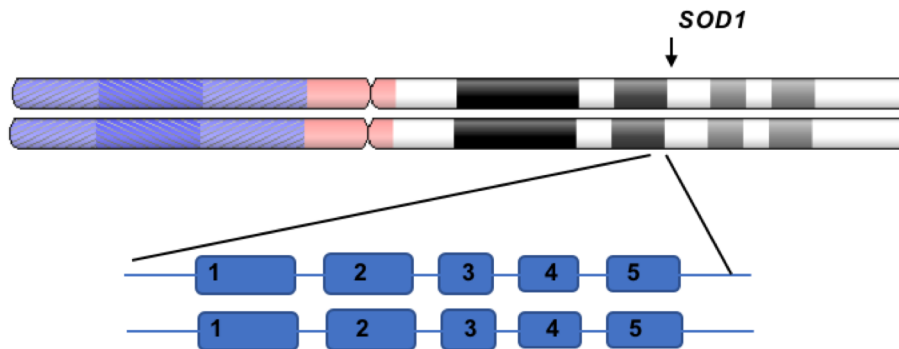
Postaci rodzinne dziedziczenie AD

Chr 21q22.11

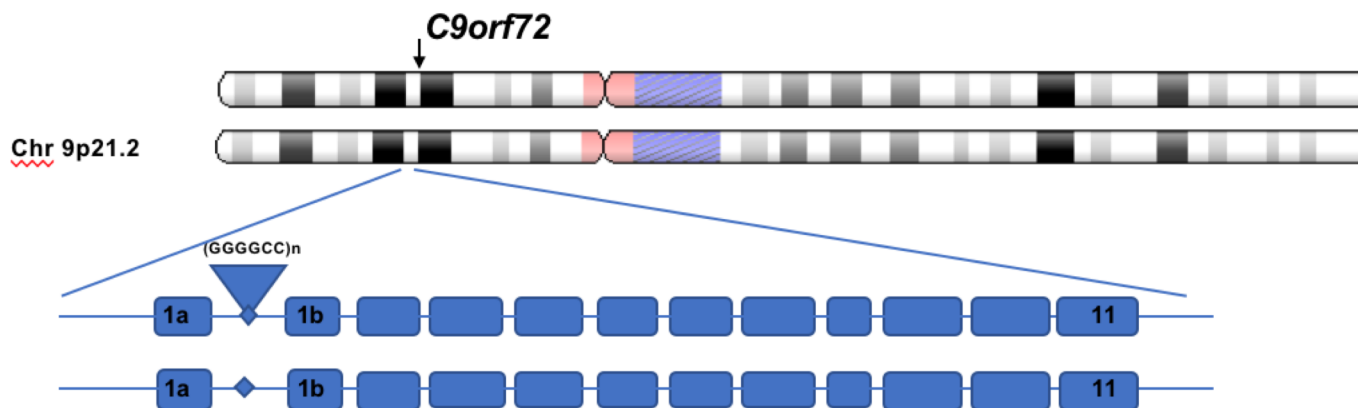


Chr 9p21.2





GOF (nabycie dodatkowej funkcji)
obecność toksycznego białka

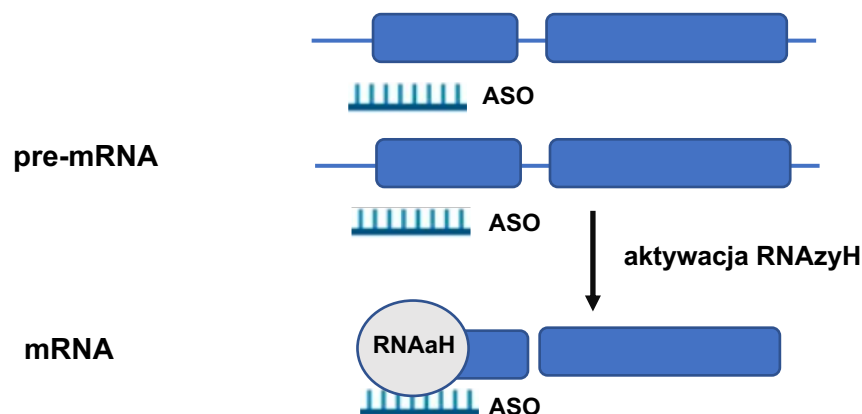
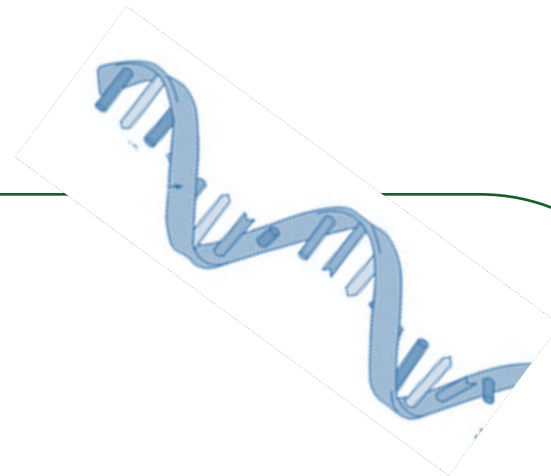


LOF (utrata funkcji)
brak produktu

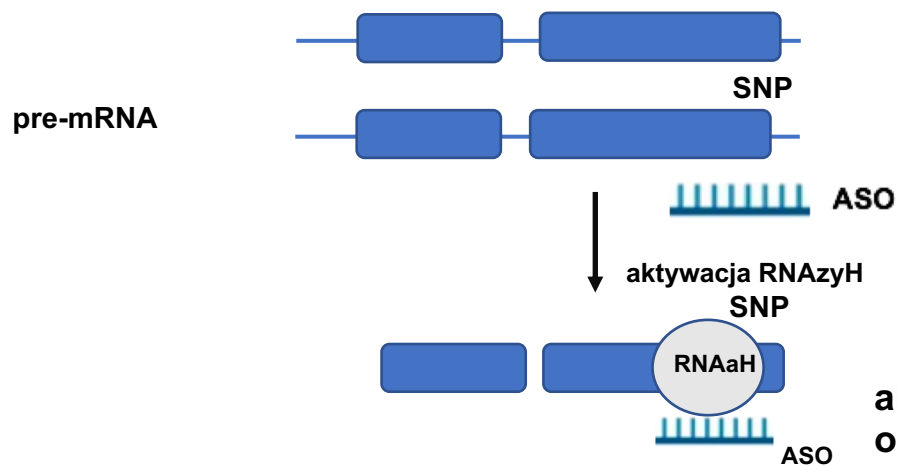
GOF (nabycie dodatkowej funkcji)
toksyczny RNA
obecność toksycznego białka (nieprawidłowa translacja)

Terapia ASO

oligonukleotydy komplementarne do sekwencji mRNA
(antysensowne oligonukleotydy - ASO)



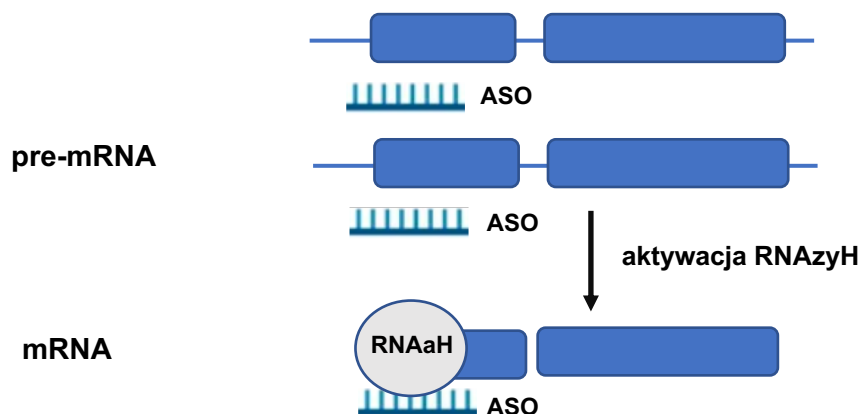
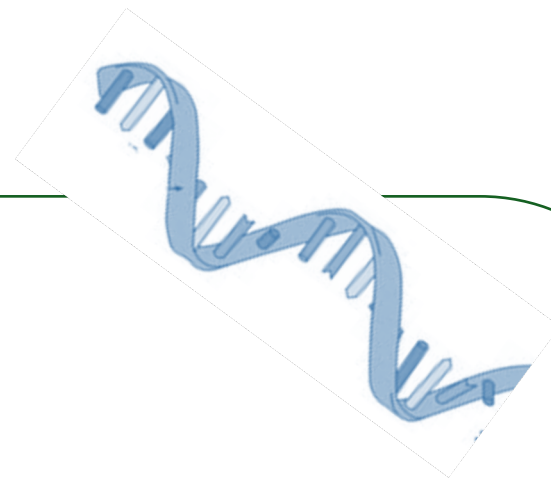
degradacja RNA
obniżenie poziomu białka (SOD1)



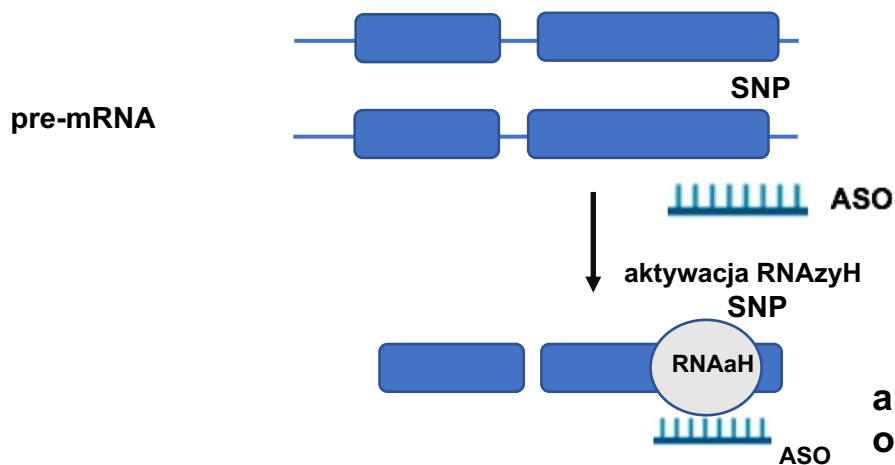
allello-specyficzna degradacja RNA
obniżenie poziomu zmutowanego
transkryptu (Corf72)

Terapia ASO

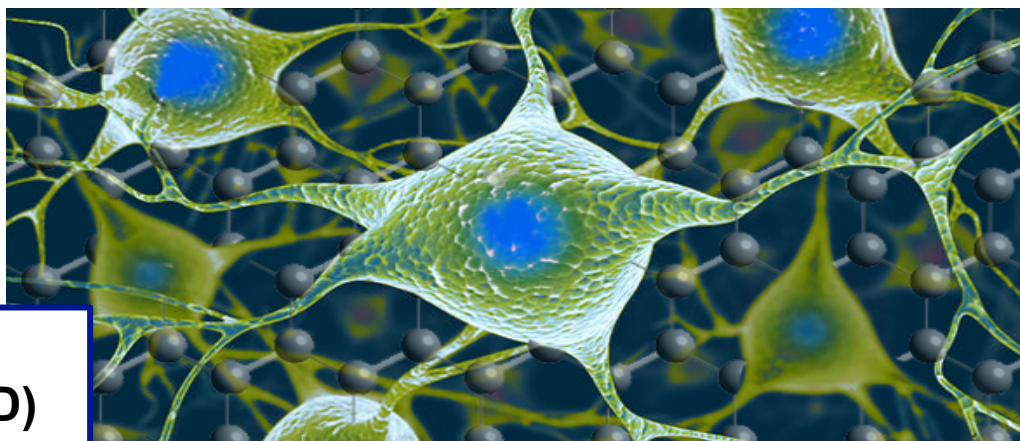
oligonukleotydy komplementarne do sekwencji mRNA
(antysensowne oligonukleotydy - ASO)



degradacja RNA
obniżenie poziomu białka (SOD1)



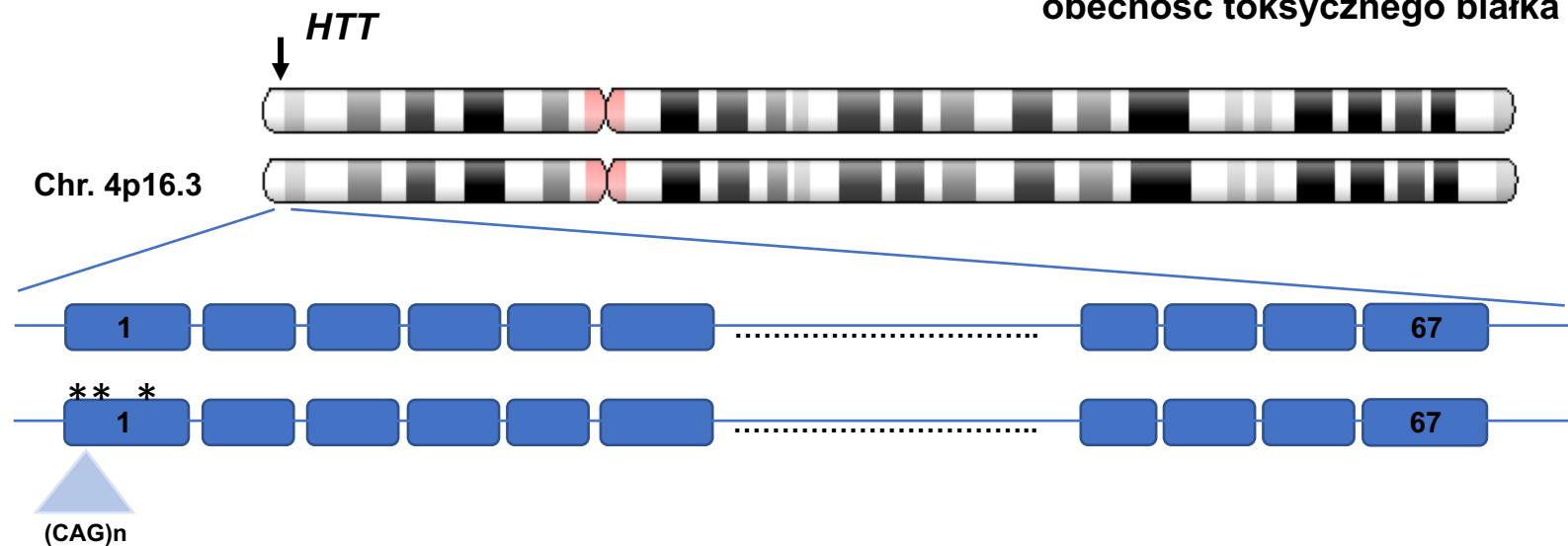
allelo-specyficzna degradacja RNA
obniżenie poziomu zmutowanego transkryptu (Corf72, *HTT*)



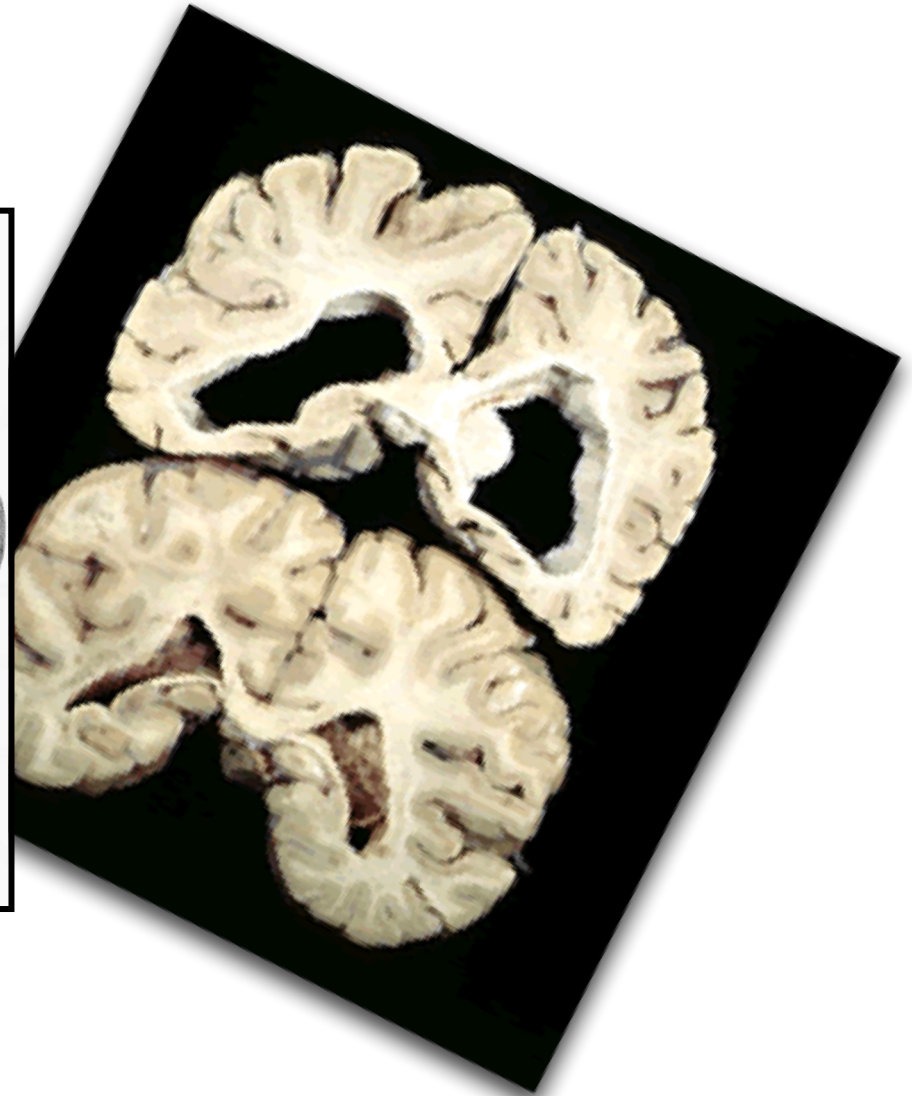
Choroba Huntingtona (HD)

Dziedziczenie AD

GOF (nabycie dodatkowej funkcji)
obecność toksycznego białka



Proces degeneracji neuronów jąder podstawy



(kontrola wykonania zaprogramowanych wcześniej
sekwencji ruchowych w czasie ruchu dowolnego
i wygaszanie sekwencji zbędnych)



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Choroba Huntingtona – Huntington Disease (HD) ***(Płasawica Huntingtona – Huntington chorea)***

dziedziczna, postępująca choroba neurodegeneracyjna o późnym początku

najczęstsza choroba genetyczna ośrodkowego układu nerwowego

dotyczy wszystkich populacji rasy kaukaskiej – częstość występowania określa się na 1 / 10 000 osób

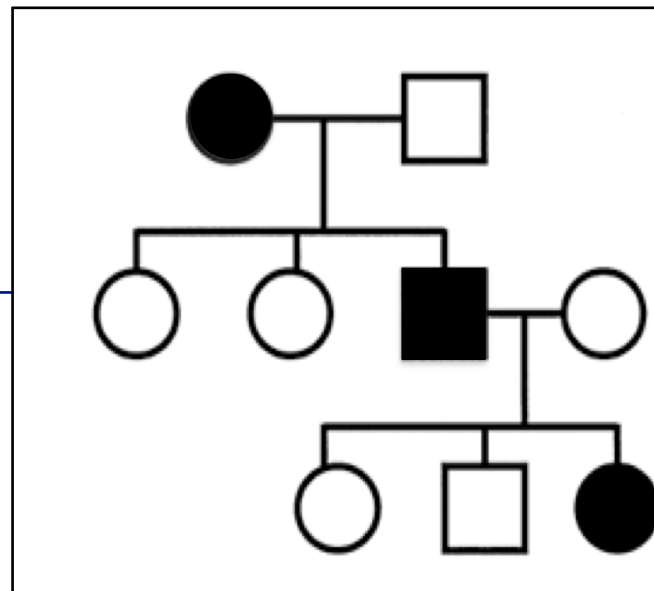
wiek zachorowania większości pacjentów to 4 –5 dekada życia

Choroba Huntingtona

Dziedziczenie autosomalne dominujące

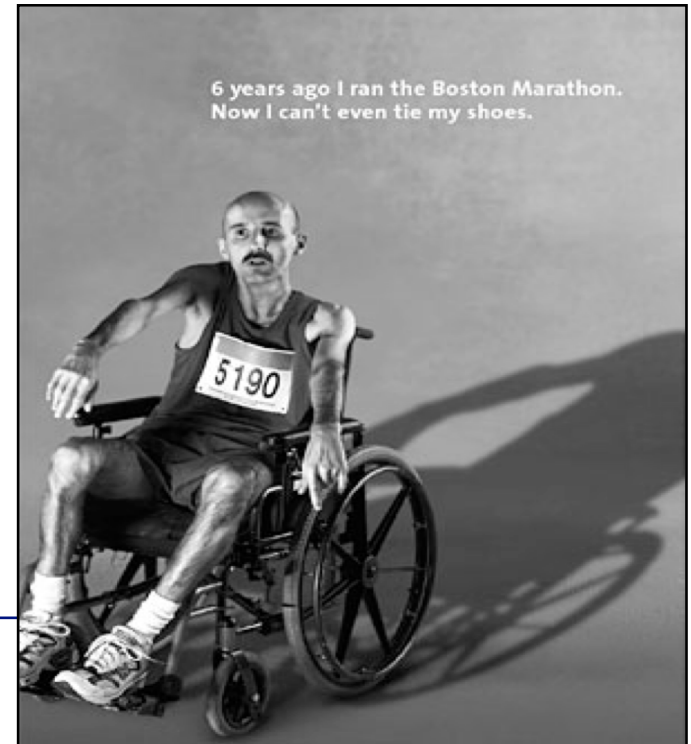
Pełna penetracja mutacji

Penetracja zależna od wieku



„Choroba Huntingtona znajduje się na jednym, dalekim krańcu spektrum genetyki. Jest to czysty fatalizm, nie rozcieńczony przez zmienne środowiskowe [...] Twój los ukrywa się w twoich genach”.

Ridley M. Genom. Autobiografia gatunku w 23 rozdziałach.



**zaliczana jest do grupy chorób neurologicznych
określanych jako dziedziczne choroby
z zaburzeniami ruchowymi (*movement disorders*)**

główny objaw kliniczny dla tej grupy chorób to ataksja, dystonia, płasawica

**objawy są wynikiem zaburzenia neurotransmisji w obrębie płatów czołowych,
jąder podstawy, mózdzku i/lub dróg czuciowych/motorycznych**

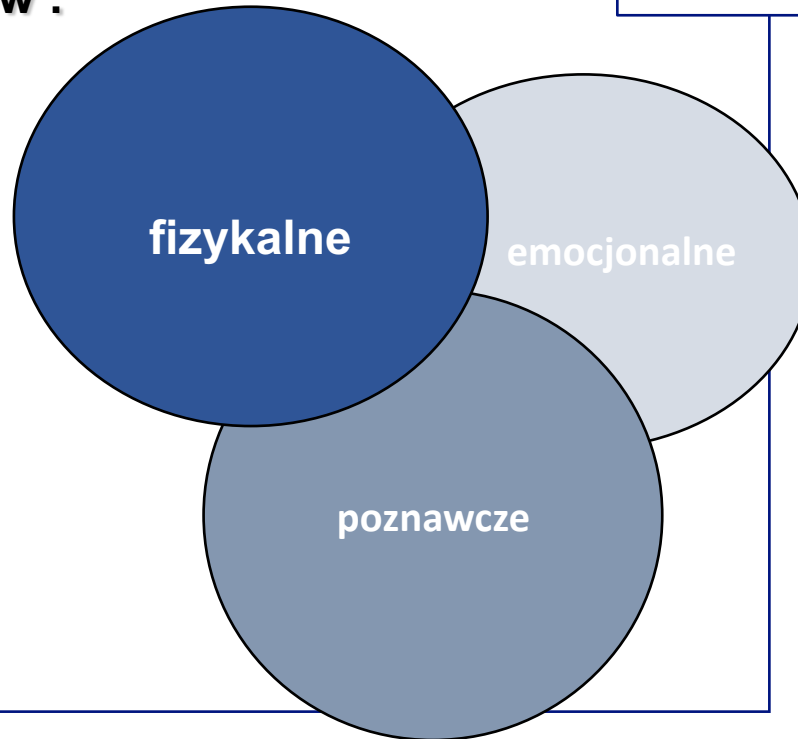
ataksja – beztład; niezdolność – upośledzenie zdolności dokładnego i sprawnego wykonywania ruchu

dystonia – zaburzenia napięcia mięśniowego

płasawica – chorea – ogólna nazwa zespołu objawów ruchowych układu pozapiramidowego, mimowolne skurcze mięśni lub grup mięśni (choroba św. Wita)

Choroba Huntingtona

Triada objawów :

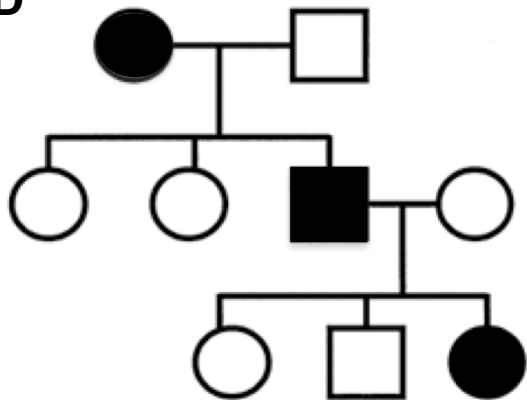


Badania na dużej grupie chorych (1200 osób) wykazały, że zazwyczaj pierwszym objawem są zaburzenia ruchowe (ruchy mimowolne), potem występują objawy emocjonalne a w następnej kolejności nieprawidłowości behawioralne.

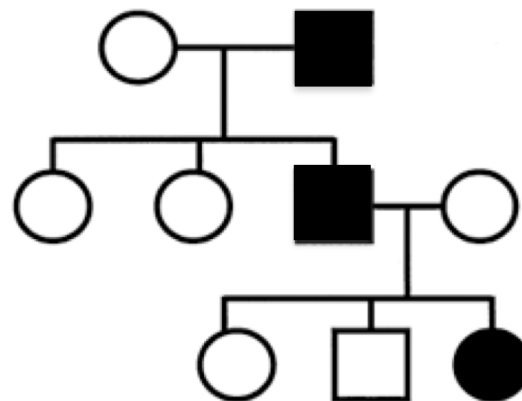
ale.....

Choroba też może zaczynać się zmianami osobowości pacjenta, które występują znacznie wcześniej niż objawy neurologiczne.

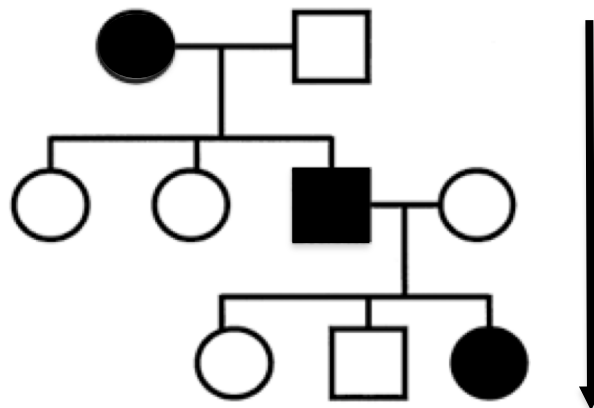
AD



AD – penetracja zależna od wieku



AD – antycypacja



wcześniejszy wiek zachorowania
zaostwienie objawów klinicznych

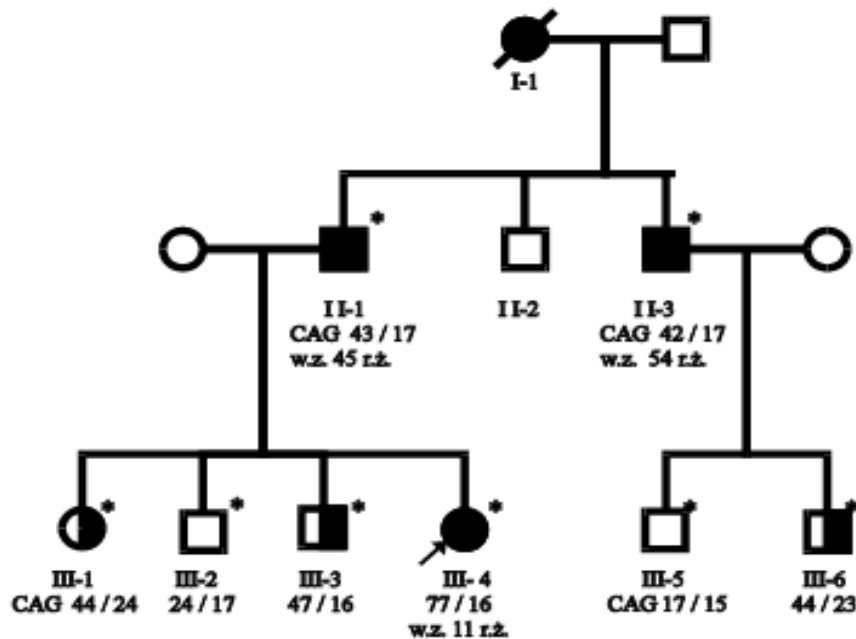
ANTYCYPACJA GENETYCZNA

zjawisko obserwowane w dziedziczeniu niektórych chorób genetycznie uwarunkowanych, charakteryzujące się wcześniejszym występowaniem objawów choroby oraz cięższym (ostrzejszym) jej przebiegiem w kolejnych pokoleniach.

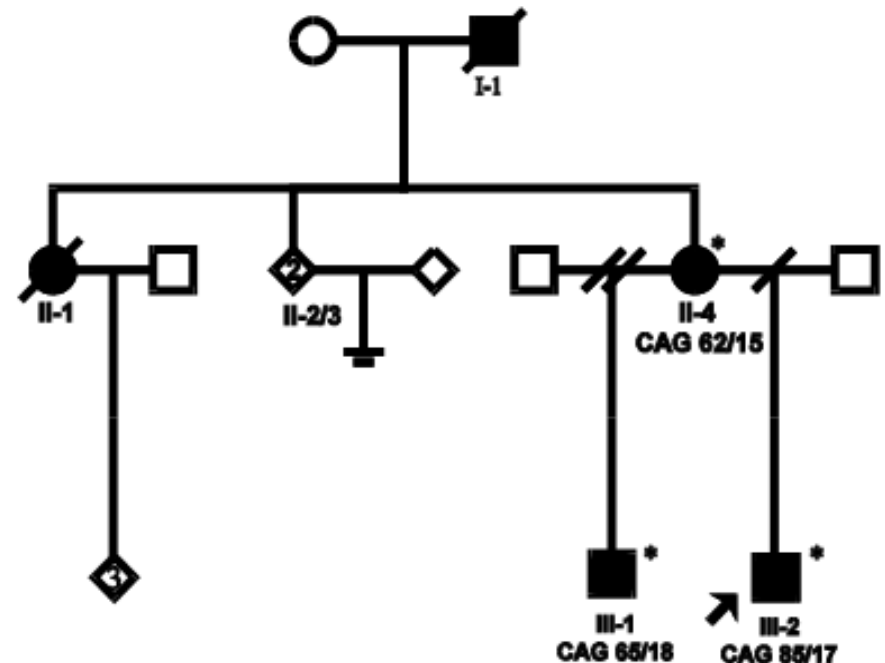
W przypadku HD prowadzi do wystąpienia dziecięcej/młodzieńczej postaci choroby.

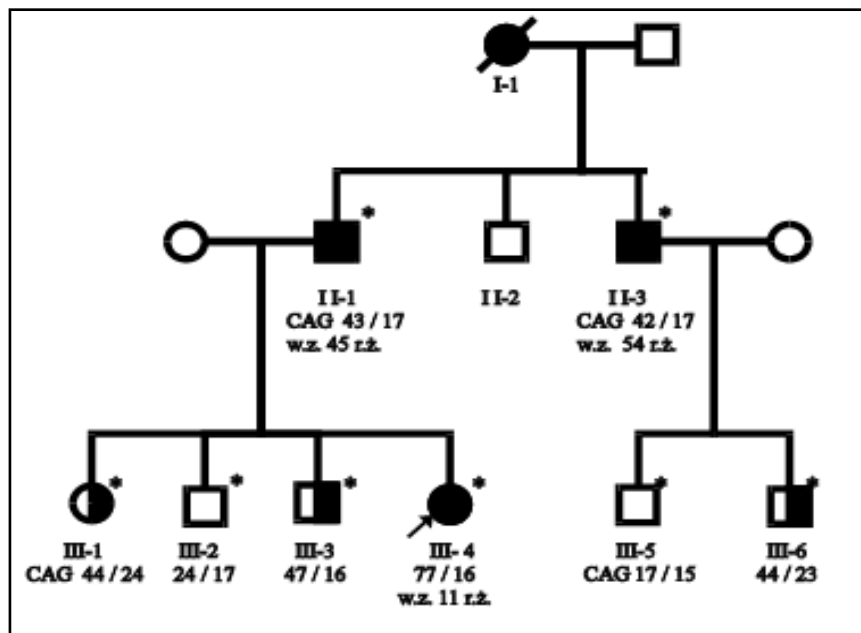
Zazwyczaj w dziedziczeniu odojcowskim (wyższa niestabilność [CAG]*n* w spermatogenezie)

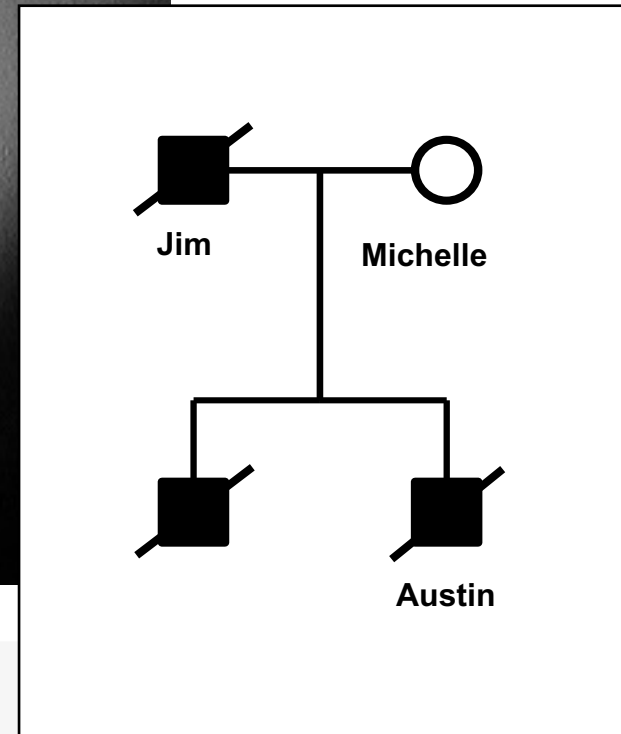
Antycypacja w dziedziczeniu odojcowskim



Antycypacja w dziedziczeniu odmatczynym







Pieter ten Hoopen

Huntington Disease, USA

2007

Their oldest son had just died. When I visited the Bengtson family two years ago Michelle was nursing her husband Jim and their youngest son Austin, before leaving for work. When she returned they would be waiting for her care. But there was nothing she could do to reverse the fatal course, for halting a killer illness there is little hope. Huntington runs on the male side of the Bengtson family, it is lethal and it rages more and more aggressively

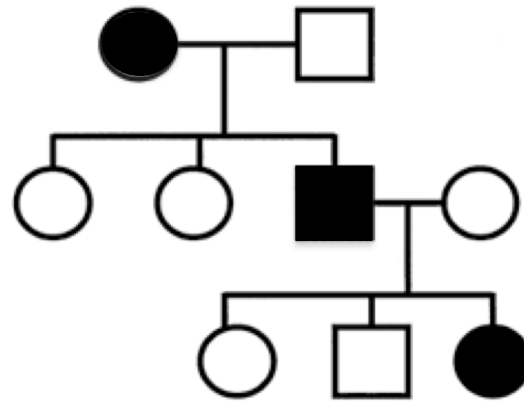
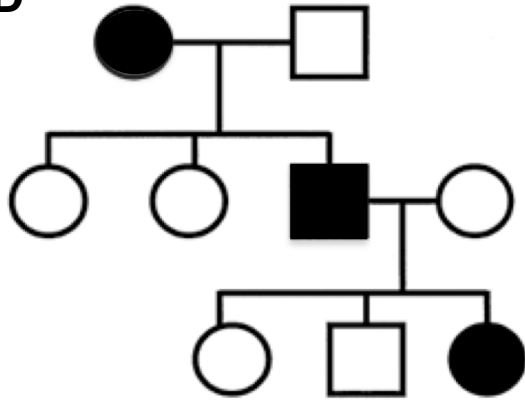
for every new generation. After years of frustration, researchers believe a new frontier might be opening in treating Huntington's disease.

When i return two years after my first visit Jim just past away, half a year before that Austin died in Huntington aswell.

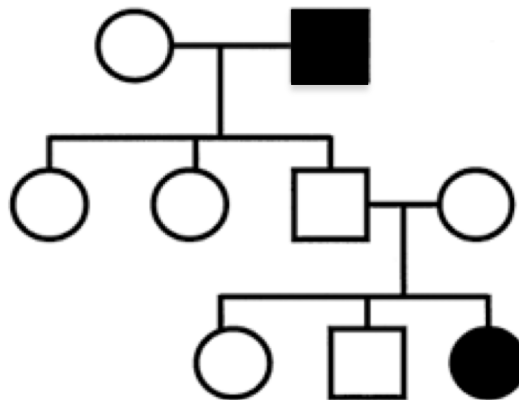
USA, Iowa, Des Moines, 2002-2005

AD – antycypacja

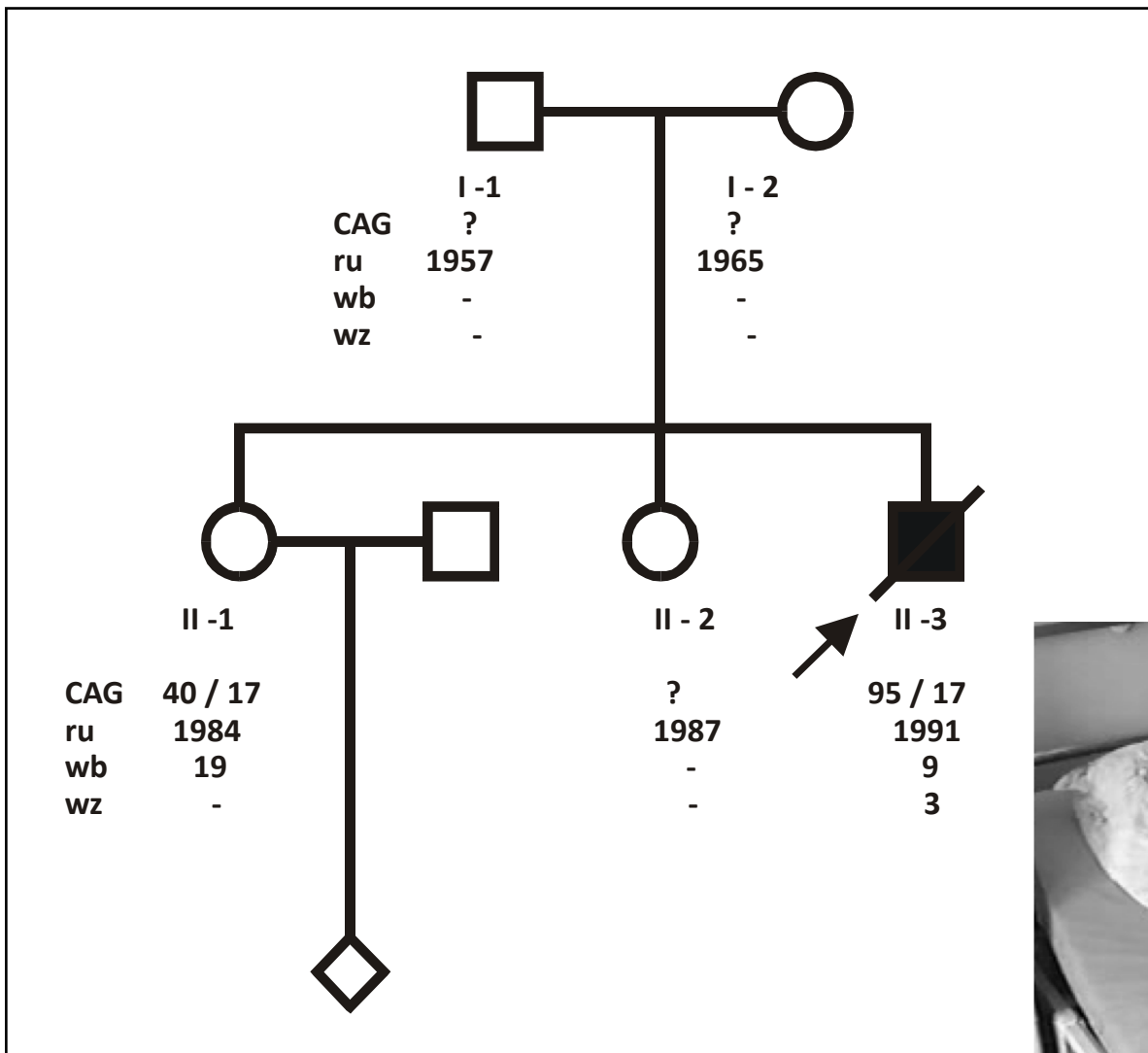
AD



wcześniejszy wiek zachorowania
zaostrenie objawów klinicznych



pozorne przeskoczenie pokoleń

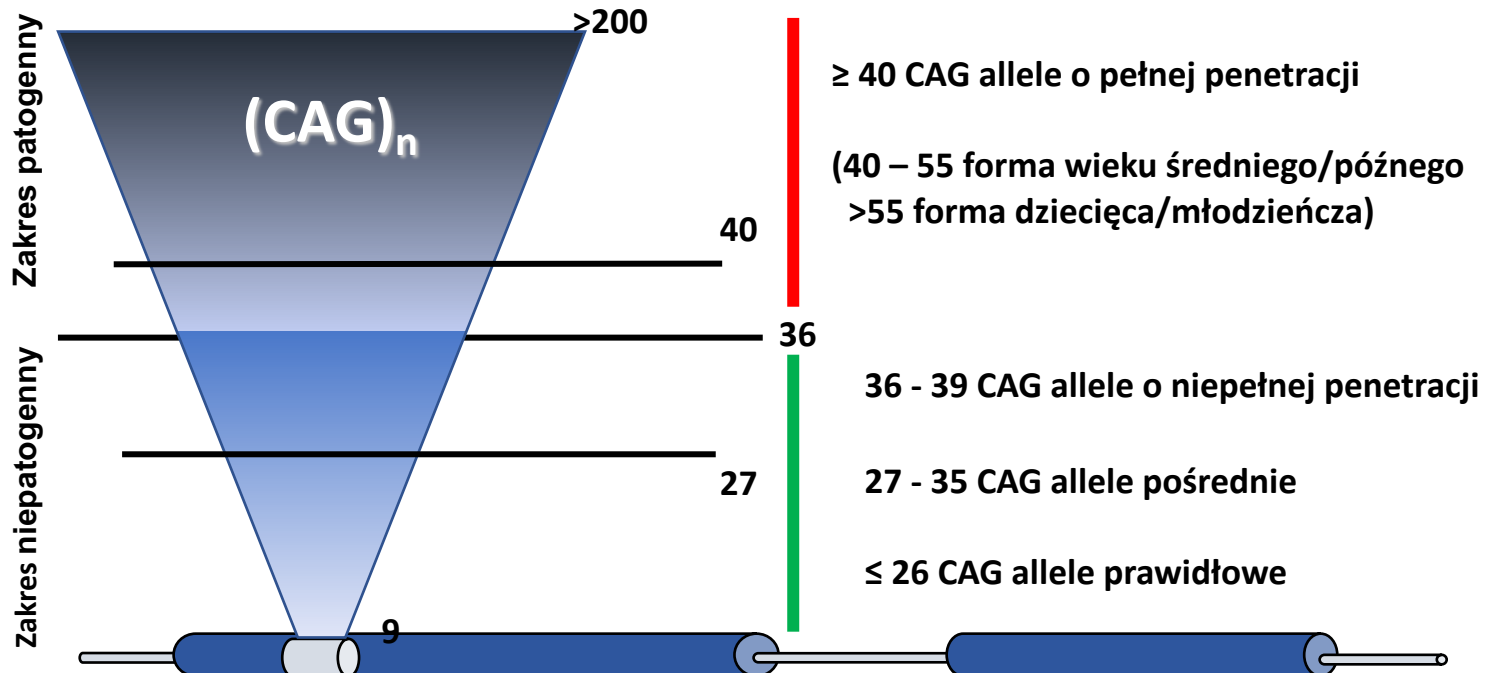


4p16.3



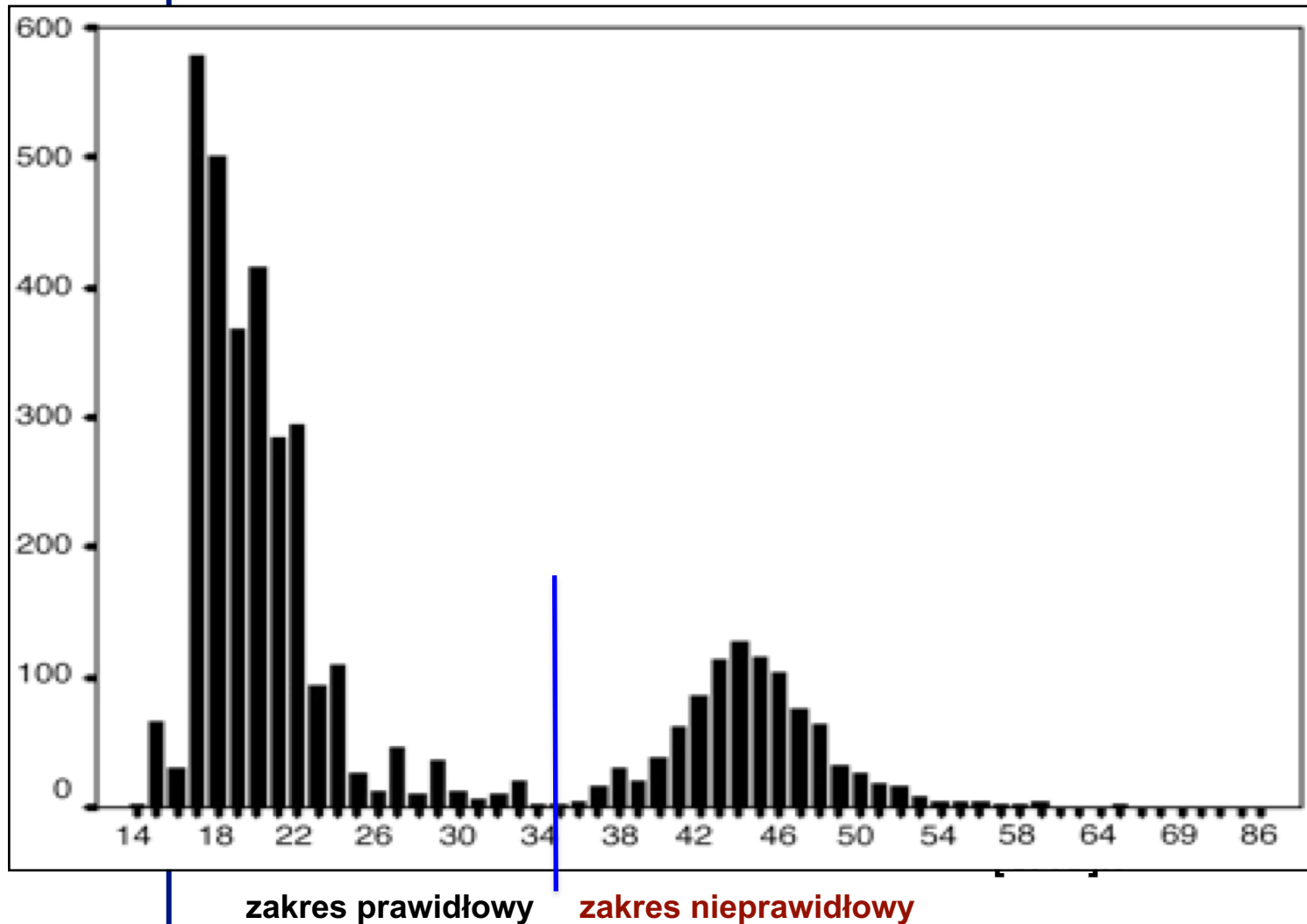
p16.2
p16.1
p15.33
p15.31
p15.2
p15.1

Choroba Huntingtona - podłoże molekularne



q32.3
q34.1
q34.3
q35.1

Rozkład liczby powtórzeń CAG w genie *HTT*



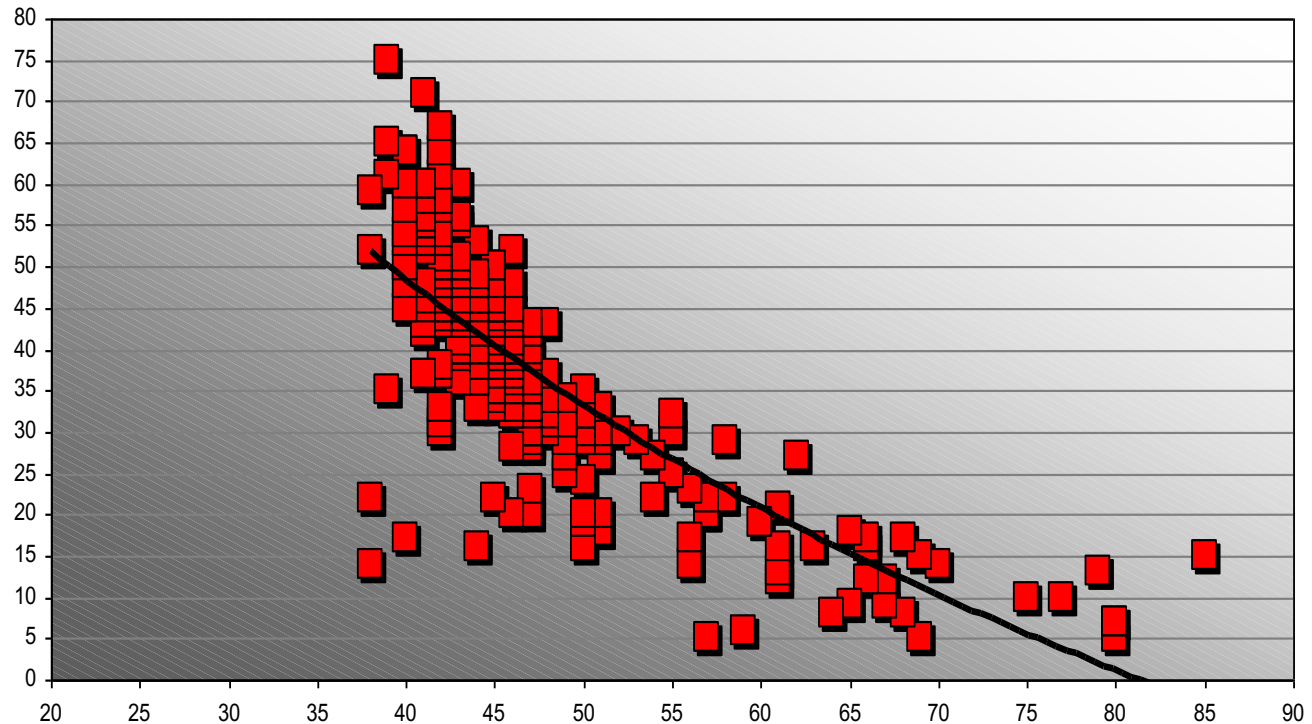
Choroba Huntingtona

- forma wieku późnego
- forma wieku średniego
- forma młodzieńcza
- wiek zach. > 50
- wiek zach. $30 - 50$ (90%)
- wiek zach. < 20

wydłużanie CAG

Wiek zachorowania

■ $r = -0.77$ ($p < 0.000001$)



Liczba powt. CAG

Korelacja liczby powtórzeń CAG z wiekiem zachorowania, przebiegiem choroby

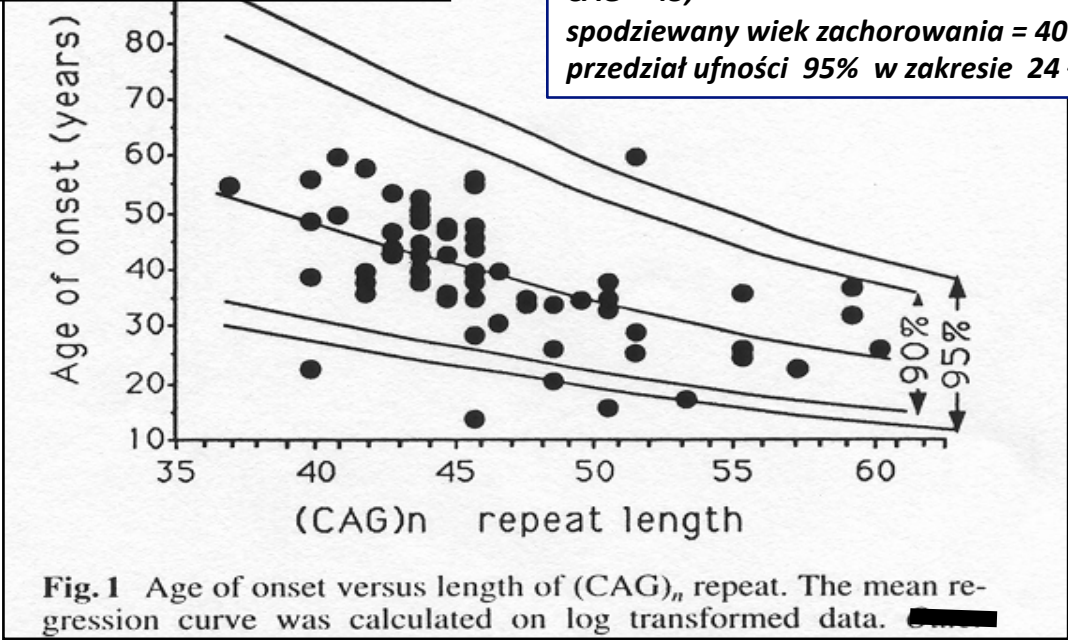
Hum Genet (1995) 95:231–232

© Springer-Verlag 1995

SHORT COMMUNICATION

G. Lucotte · J.C. Turpin · O. Riess · J.T. Epplen
I. Siedlaczek · F. Loirat · S. Hazout

Confidence intervals for predicted age of onset, given the size of (CAG)_n repeat, in Huntington's disease



ustalenie w badaniu przedobjawowym liczby powtórzeń w zakresie patogennym nie może stanowić podstawy w prognozowaniu wieku wystąpienia objawów choroby u badanego ani jej obrazu klinicznego i przebiegu (dotyczy to również członków tej samej rodziny)

Badania molekularne wykonywane w rodzinach obciążonych HD

Test bezpośredni określenie liczby powtórzeń CAG

Badanie diagnostyczne

**wykonywane u osób z klinicznym rozpoznaniem lub
podejrzeniem HD**

(potwierdzenie lub wykluczenie diagnozy klinicznej)

Badanie przedobjawowe

**wykonywane tylko u osób pełnoletnich pochodzących z
rodzin obciążonych HD**

Badania prenatalne

**analiza DNA płodu, jeżeli u jednego z rodziców
stwierdzono obecność allelu chorobotwórczego**

Badanie preimplantacyjne

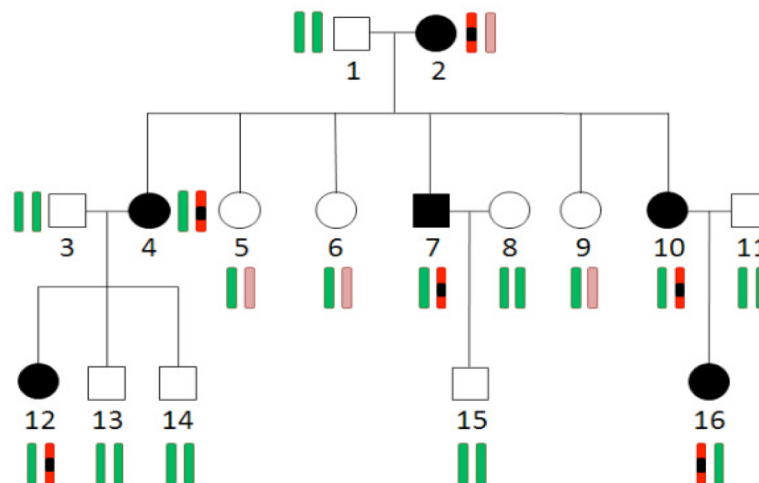
Historia diagnostyki molekularnej choroby Huntingtona

1983

Lokalizacja rejonu odpowiedzialnego
za chorobę Huntingtona na chromosomie 4.

od roku 1986 **TEST POŚREDNI**
analiza sprzężeń – test predykcyjny

Analiza sprzężeń – badanie rodzinne



ryzyko zachorowania 90% lub więcej, oraz 10% lub mniej

1993

Identyfikacja genu chorobotwórczego
Identyfikacja mutacji chorobotwórczej

od roku 1995 –**TEST BEZPOŚREDNI**
analiza mutacji - test diagnostyczny
test predykcyjny

Analiza bezpośrednie – badanie indywidualne



praktycznie 100% wiarygodności

PREDICTIVE TESTING

Osoby bez objawów choroby
(obciążający wywiad rodzinny)

Predispositional testing - Badania predyspozycji

Presymptomatic testing - Badania przedobjawowe

Badania przedobjawowe

Mutacje powodujące chorobę

Obecność mutacji

Brak mutacji



Badany zachoruje
w którymś momencie



Badany nie zachoruje



Zakresy powtórzeń (CAG)n i ich interpretacja

≤ 26	zakres niepatogenny	badany nie jest/ nie będzie chory (allele stabilne w dziedziczeniu – u potomstwa nie wystąpi HD)
27 – 35	zakres niepatogenny	badany nie jest/ nie będzie chory (allele w zakresie pośrednim - niestabilne w dziedziczeniu możliwa mutacja i HD u potomstwa)
36 – 39	niepełna penetracja	podwyższone ryzyko zachorowania badany może być chory (allele niestabilne w dziedziczeniu, ryzyko wystąpienia HD u potomstwa)
≥ 40	zakres patogenny	badany jest/będzie chory (50% ryzyko zachorowania u potomstwa możliwa niestabilność mutacji – różnica w liczbie CAG w pokoleniach - antycypacja)

Choroba Huntingtona

- badania przedobjawowe



Special Feature

Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease

MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA and Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease

Clin Genet 2012. © John Wiley & Sons A/S, 2012

**R MacLeod^{a,t,‡}, A Tibben^{b,t,‡},
M Frontali^{c,t},
G Evers-Kiebooms^{d,t},
A Jones^{e,t},
A Martinez-Descales^{f,t,‡}, RA
Roos^{g,t,‡} and Editorial
Committee and Working Group
'Genetic Testing Counselling'
of the European Huntington
Disease Network^{t,‡}**

^aGenetic Medicine, Manchester Academic Health Science Centre, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, UK, ^bCentre for Human and Clinical Genetics, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands, ^cIstituto di Farmacologia Traslationale del CNR, Rome, Italy, ^dDepartment of Human Genetics, University of Leuven, Leuven, Belgium, ^eInternational Huntington Association, c/o Huntington's WA (inc) The Niche, 11 Aberdare Road, Nedlands, 6009, Western Australia, Australia, ^fNeurological Department, Fundación Jiménez Díaz Avda, Reyes Católicos, 2 28040, Madrid, Spain, and ^gDepartment of Neurology Leiden, University Medical Centre, PO Box 9600, 2300RC, Leiden, The Netherlands

^tEHDN WG Genetic Testing and Counselling: Emilia Bijlsma, Ellen Blinkenberg, Yvonne Bombard, Pascal Borry, David Craufurd, Mary Davis, Christine de Die-Smulders, Claudia Downing, Alexandra Dürr, Maria Garcia Barcina, Ruth Glew, Arvid Heiberg, Frances Heydon, Dorota Hoffman-Zacharsk, Ulrika Hösterey Ugander, Maria José Trujillo Tiebas, Wioletta Krysa, Inge Liebaers, Christiane Lohkamp, Paola Mandich, Caterina Mariotti, Bea De Schepper, Emilio di Maria, Andrea Nemeth, Oliver Quarrell, Pascale Ribai, Alicia Semaka, Sara Seneca, Jorge Sequeiros, Ferdinando Squitieri, Anna Sulek, Lucienne van der Meer, Christine Verellen-Dumoulin, Guido de Wert.



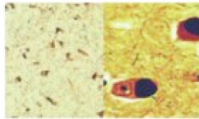
Rekomendacje dla testów przedobjawowych w HD (wybrane zagadnienia)

- **wszystkie osoby chcące wykonać test przedobjawowy powinny mieć taką możliwość (50%; 25%)**
- **wykonanie testu powinno być poprzedzone spotkaniem wyjaśniającym wszelkie aspekty związane z chorobą i samym badaniem (konsekwencje dla badanego i jego rodziny) tak aby poddający się badaniu mógł podjąć w pełni świadomą decyzję zainteresowany powinien się zgłosić na badanie z własnej inicjatywy minimum 1 miesiąc od pierwszego spotkania informacyjnego (deklaracja świadomej zgody)**
- **decyzja musi być indywidualną i samodzielną decyzją zainteresowanego**
testy przedobjawowe dostępne są tylko dla osób pełnoletnich (> 18 r.ż.)
nie należy brać pod uwagę opinii innych, także członków rodziny (nie bada się dzieci na życzenie rodziców) test przedobjawowy nie może być elementem rutynowego badania krwi
- **poddającemu się badaniu na wszystkich etapach powinna towarzyszyć osoba zaufana, szczególnie dotyczy to momentu odbioru wyniku (zawsze osobiście)**
- **poradnictwem i przeprowadzaniem testów przedobjawowych powinny się zajmować specjalnie przeszkolone jednostki znające specyfikę choroby**
- **po odbiorze wyniku (niezależnie od jego treści) poddający się badaniu powinni zostać objęci opieką poradni (inicjatywa poradni tydzień i miesiąc po odebraniu wyniku)**
- **osoba poddająca się badaniu powinna zostać poinformowana o istnieniu i możliwości kontaktu ze stowarzyszeniem pacjentów i rodzin z HD**

OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE

(FTDP)

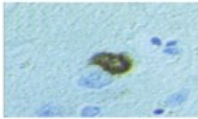
płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(depozyty białka tau; ciała Picka)



OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO

(LBD)

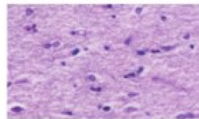
płat czołowy i skroniowy/ zaniki korowe
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



CHOROBA HUNTINGTONA

(HD)

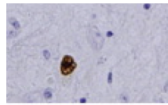
jądra podkorowe/degeneracja neuronów
(inkluzyje białkowe – huntingtina, $polQ$)



RDZENIOWO-OPUSZKOWY ZANIK MIĘŚNI

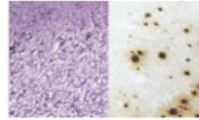
(SBMA)

śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(opuszka – inkluzyje białkowe, $poliQ$)



CHOROBY PRIONOWE

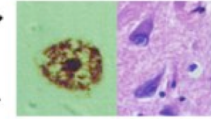
zmiany korowe rozproszone
(gębczastość, depozyty białka PrP)



CHOROBA ALZHEIMERA

(AD)

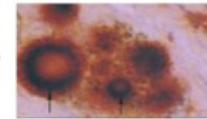
płat skroniowy i ciemieniowy/
zaniki korowe
(blaszki starcze- β amyloid
Splątki fibrylarne – białko tau)



CHOROBA PARKINSONA

(PD)

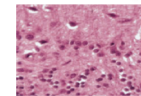
śródmózgowie/zwyrodnienie istoty czarnej
(ciała Lewy'ego – białko α -synukleiny)



ATAKSJE RDZENIOWO-MÓDŻKOWE

(SCAs)

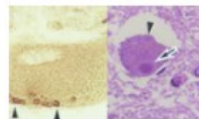
móżdżek
(inkluzyje białkowe – $poliQ$)



STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE

(ALS)

kora ruchowa, pień mózgu, rdzeń kręgowy/
zanik neuronów ruchowych i mięśni
(inkluzyje białkowe – ciała Bunina, ciała podobne do ciał Lewy'ego)

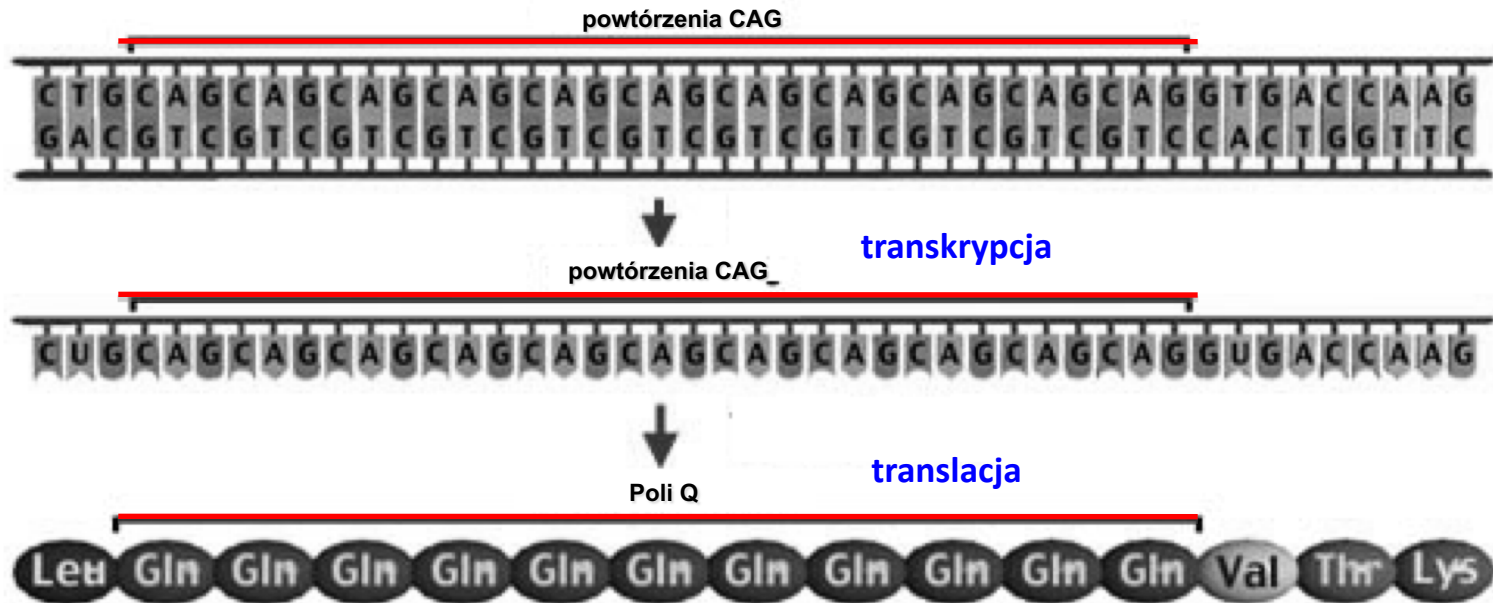
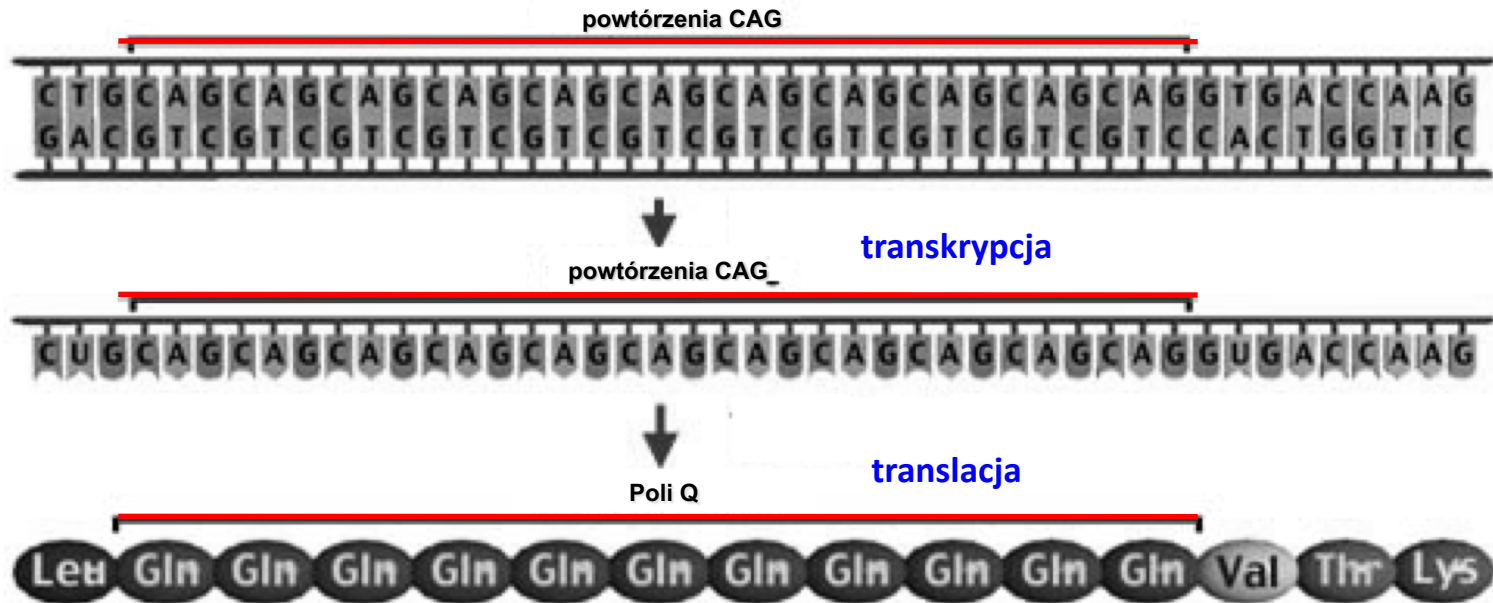


Poliglutaminopatie

**należą do grupy chorób powodowanych mutacjami dynamicznymi
podłoże stanowi ekspansja trójnukleotydów CAG w otwartej ramce odczytu genu**

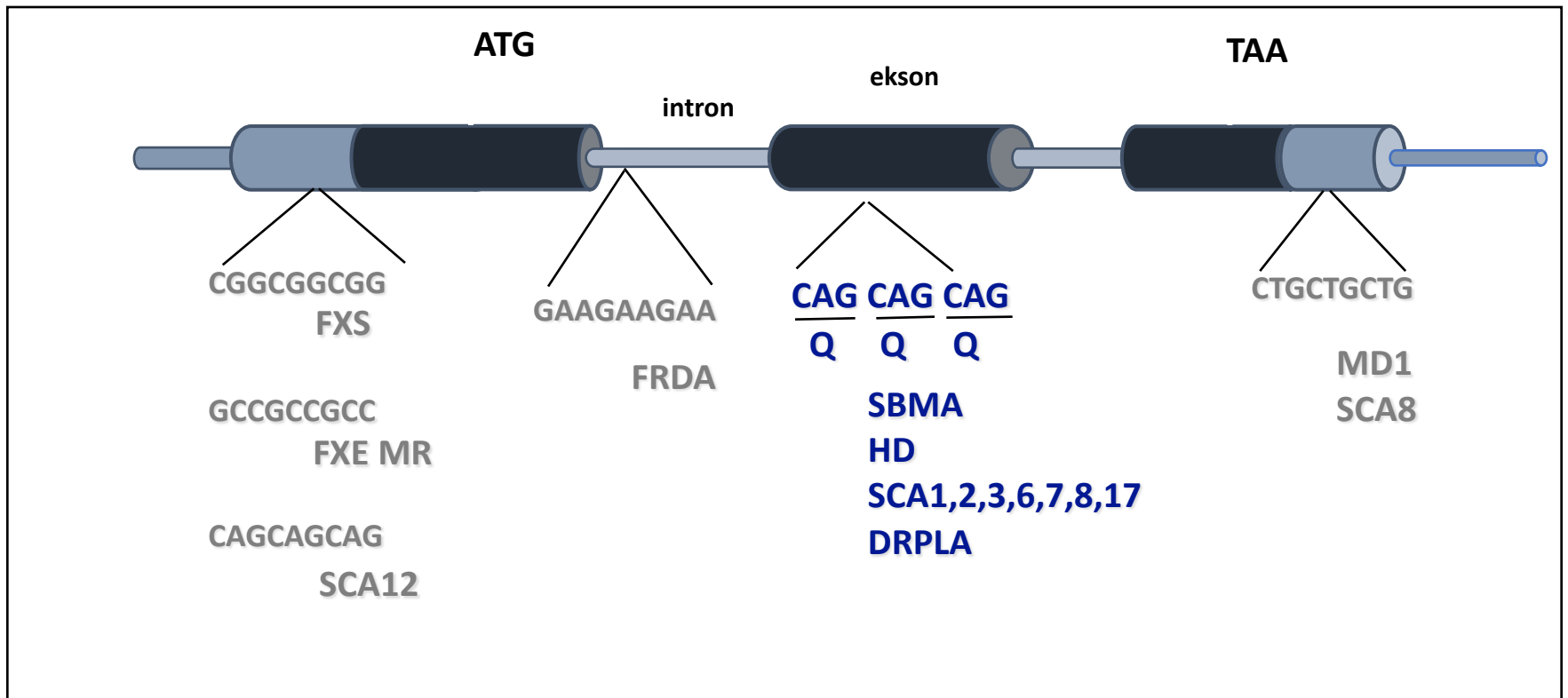
mutacja nie prowadzi do zaburzenia ekspresji genów lecz do syntezy kodowanych przez nie białek o zmienionej strukturze, aktywności i oddziaływaniach z innymi białkami komórkowymi

zaburzenia prawidłowej funkcji białek wynikają z obecności w pierwszorzędowej strukturze nietypowej (powiększonej) domeny poliglutaminowej.



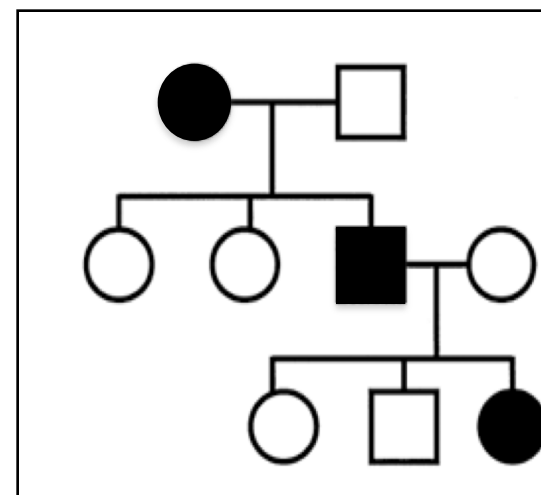
Choroby powodowane niestabilnością powtórzeń trójnukleotydowych

[TREDs - Triplet repeat expansion diseases; Trinucleotide expansion diseases]



Choroby trójnukleotydowe - TREDs z grupy poliglutaminopatii

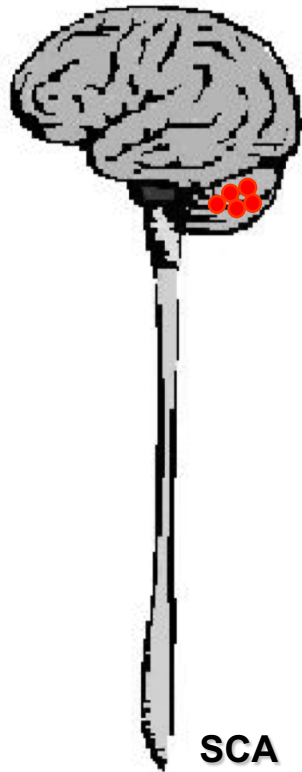
- | | | | |
|-----|--|---------|---|
| 1. | Spinobulbar muscular atrophy | (SBMA) | Rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni ! |
| 2. | Huntington disease | (HD) | Choroba Huntingtona |
| 3. | Huntington disease - like 2 | (HLD2) | Choroba podobna do HD typ 2 |
| 4. | Dentatorubral-pallidoluysian atrophy
(Haw River syndrome) | (DRPLA) | Zanik jąder zębatych, czerwienych i ciał podwzgórzowych Luysa |
| 5. | Spinocerebellar ataxia 1 | (SCA1) | Ataksje rdzeniowo-mózdkowe |
| 6. | Spinocerebellar ataxia 2 | (SCA2). | |
| 7. | Spinocerebellar ataxia 3
(Machado-Joseph disease) | (SCA3) | |
| 8. | Spinocerebellar ataxia 6 | (SCA6) | |
| 9. | Spinocerebellar ataxia 7 | (SCA7) | |
| 10. | Spinocerebellar ataxia 8 | (SCA8) | |
| 11. | Spinocerebellar ataxia 12 | (SCA12) | |
| 12. | Spinocerebellar ataxia 17 | (SCA17) | |



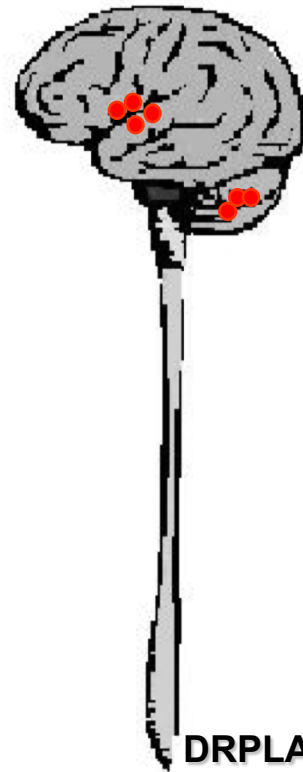


SBMA

neurony ruchowe



SCA



DRPLA



HD

SCA6 – mózdzek

SCA1, SCA3 - mózdzek + zwoje podstawne

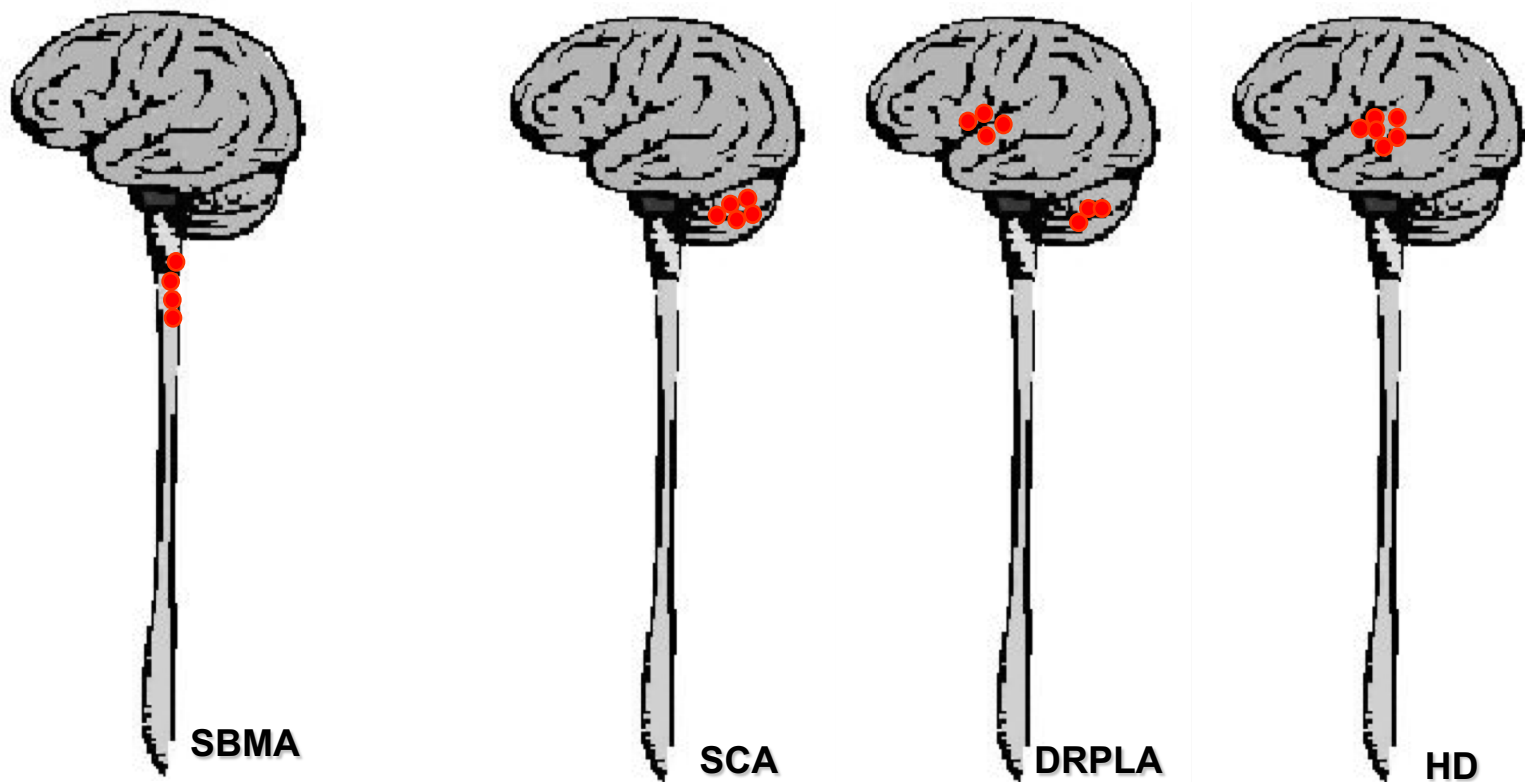
SCA2 – mózdzek + pień mózgu

SCA7 – mózdzek + siatkówka

SCA17 – zwoje podstawy + mózdzek

DRPLA

HD – zwoje podstawy (prążkowie) + kora mózgowa



różnice w selektywnej utracie neuronów OUN, prowadzą do różnic w obrazie klinicznym chorób (dotyczy to tylko wczesnych etapów choroby, później dochodzi do zmian bardziej uogólnionych)

przy dużej ekspansji domeny poliQ dochodzi do zatarcia specyficznych cech choroby - mniej selektywny wzór neurodegeneracji

DRPLA

HD – zwoje podstawy (prążkowie) + kora mózgowa

