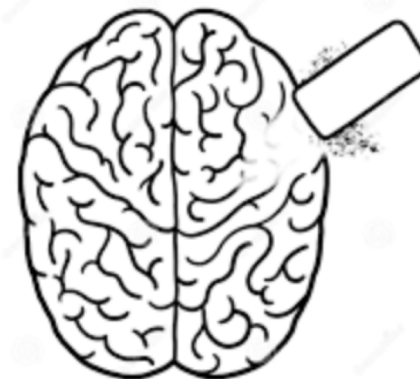
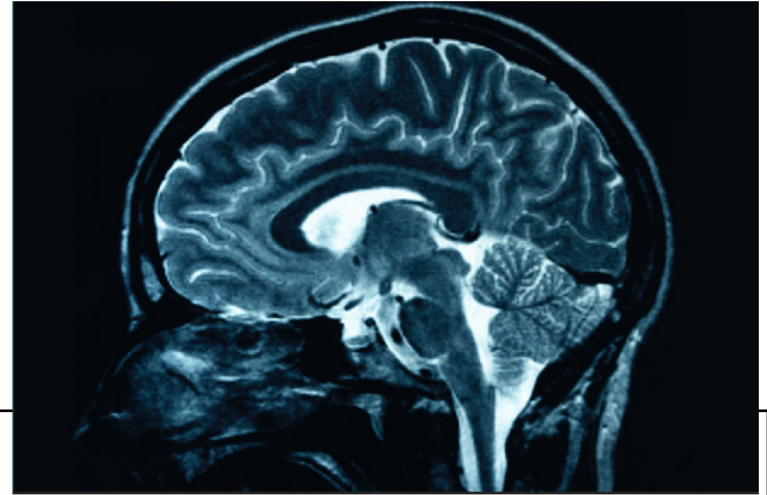




Choroby neurodegeneracyjne wieku późnego – idiopatyczne i genetyczne.

dr hab. Dorota Hoffman-Zacharska prof. IMiD
Zakład Genetyki Medycznej IMiD

„Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”
Program Operacyjny Wiedza Edukacja Rozwój – 2019 - 2021



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.

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

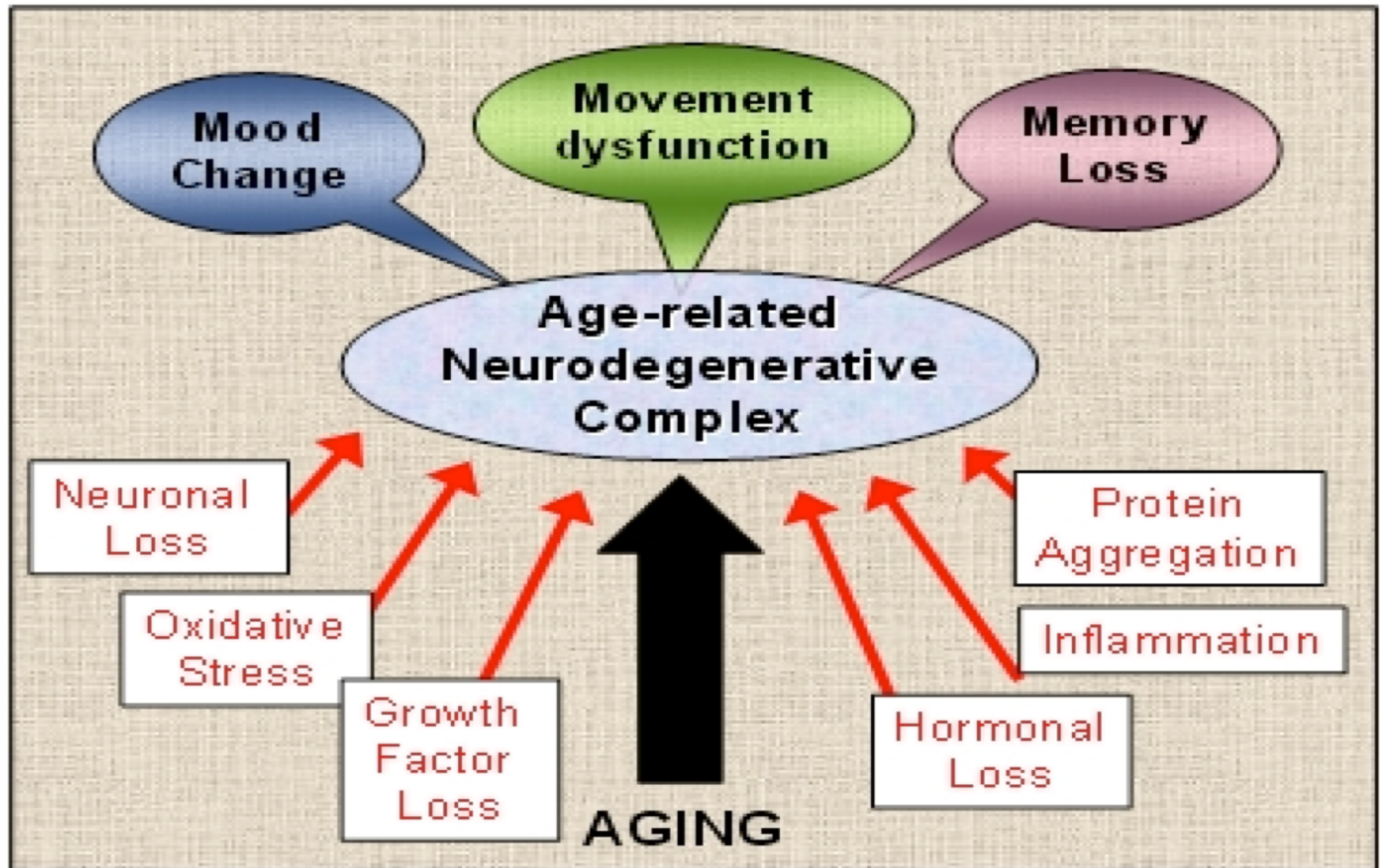
Neurologia dorosłych:

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



MOOD, MOVEMENT and MEMORY

Age-related Neurodegenerative Complex



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

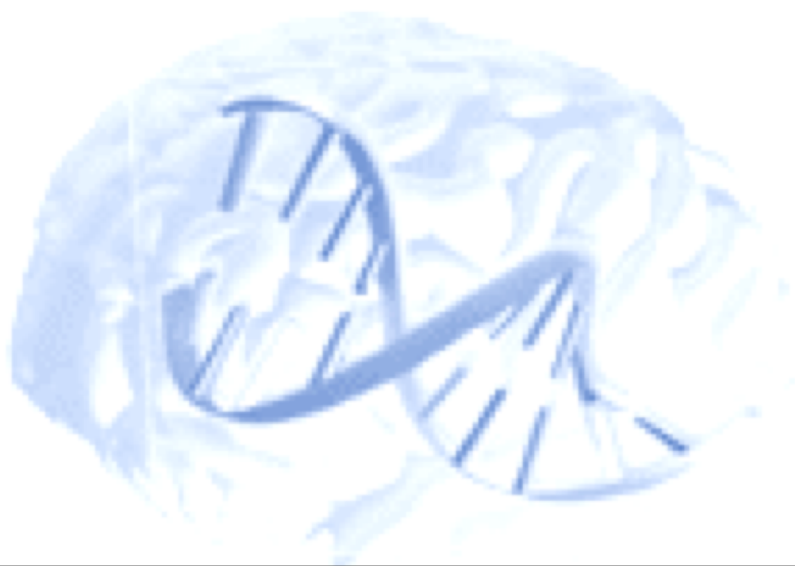
**-rzadkie formy rodzinne
(rare disorders)**

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



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

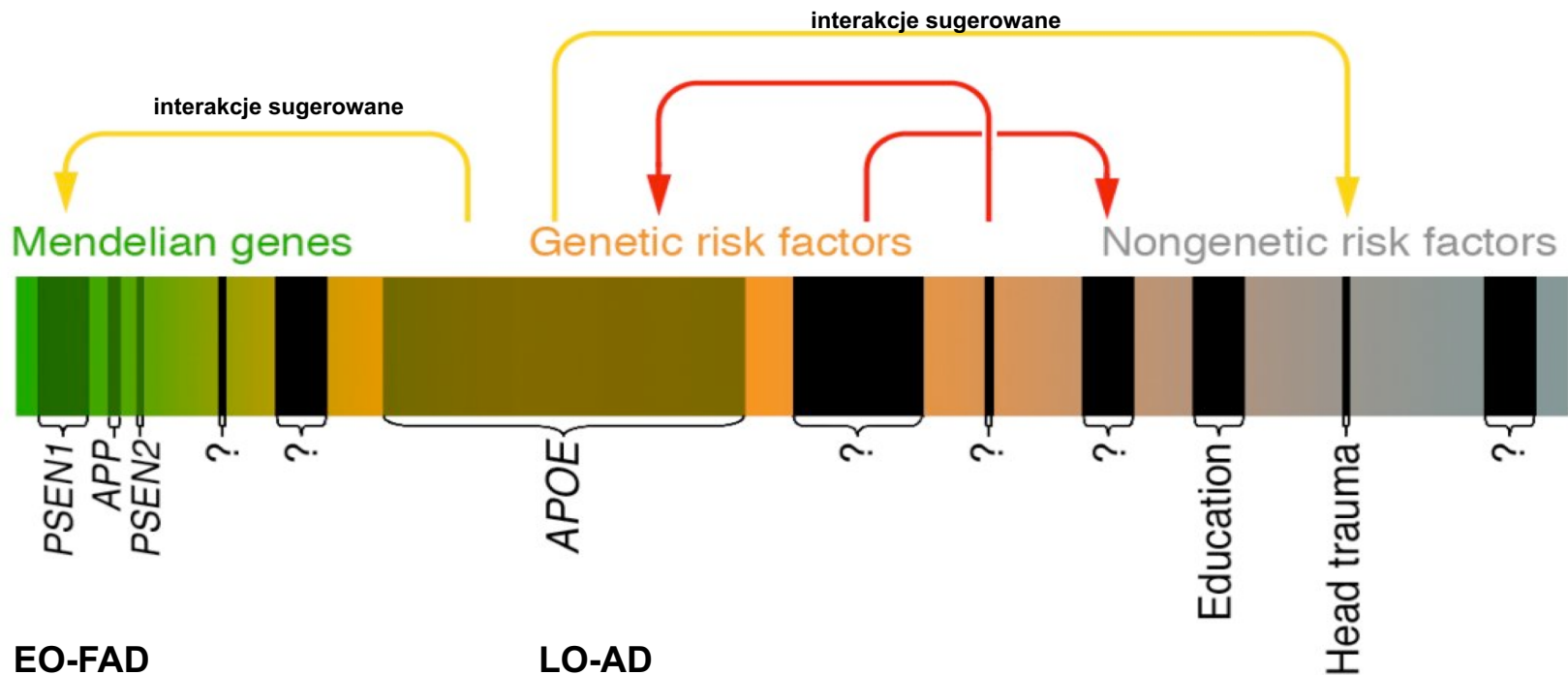


Choroba Alzheimera

Koncepcja spektrum ryzyka zachorowania jako kontinuum

Geny sprawcze

Warianty predysponujące



EO-FAD

Mutacje

PSEN1
PSEN2
APP

LO-AD

Polimorfizm

APOE-ε4
(czynn timerzyka)
APOE-ε2
(ew. czynnik protekcyjny)

Późna forma AD nie jest dziedziczona w prosty sposób.

Są wyniki badań wskazujące na wyższą częstość allelu ApoE4 u pacjentów z AD (0.25 - 0.3) niż u kontroli (0.10).

Oświadczenie Am.Soc.Hum.Genet z 1995

- nie rekomenduje wykonywania ani rutynowej diagnostyki ApoE ani testów przedobjawowych.

Apolipoproteina E wchodzi w skład białek zwanych lipoproteinami. Wyróżnia się trzy formy polimorficzne genu apolipoproteiny E (APOE): E (epsilon) 2, E 3 i E 4. Najczęstszym allelem genu APOE w populacji kaukaskiej jest E 3.

Forma 4 apolipoproteiny E (kodowana przez allel E 4 genu APOE) należy do czynników ryzyka choroby Alzheimera. Obecność allelu E 4 zwiększa także ryzyko wcześniejszego wystąpienia objawów choroby.

Forma 2 apolipoproteiny E (kodowany przez allel E 2 genu APOE) może należeć do czynników ochronnych przed wczesnym rozwojem choroby Alzheimera.

Należy pamiętać, że allel E4 genu APOE jest czynnikiem ryzyka a nie genem sprawczym rozwoju choroby Alzheimera.

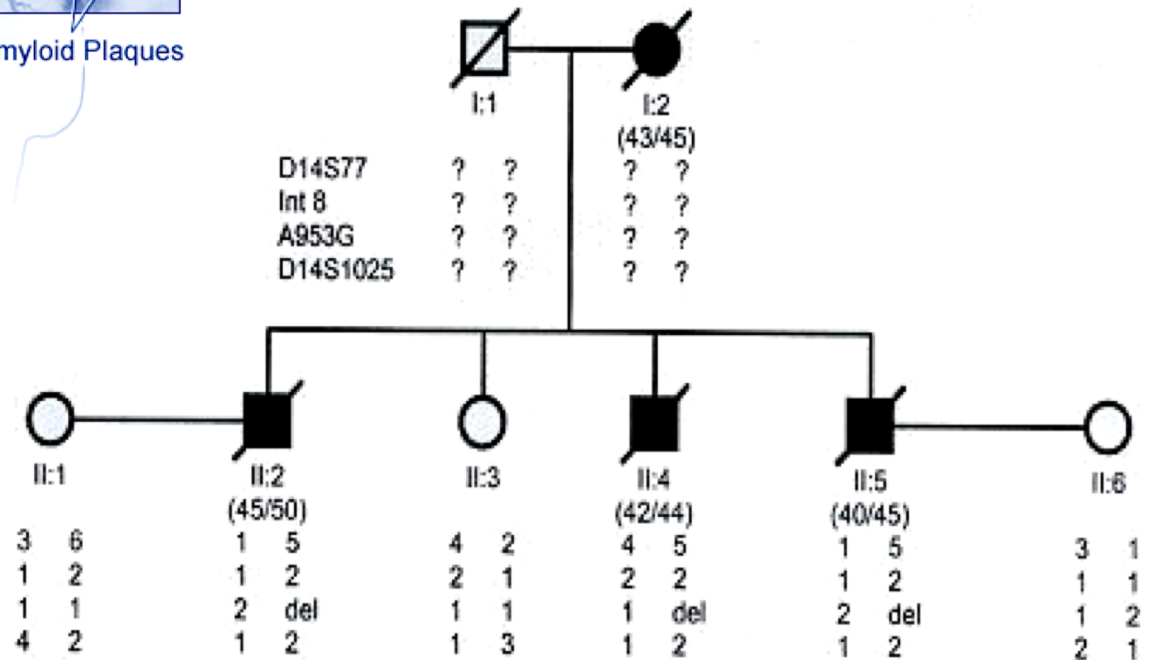
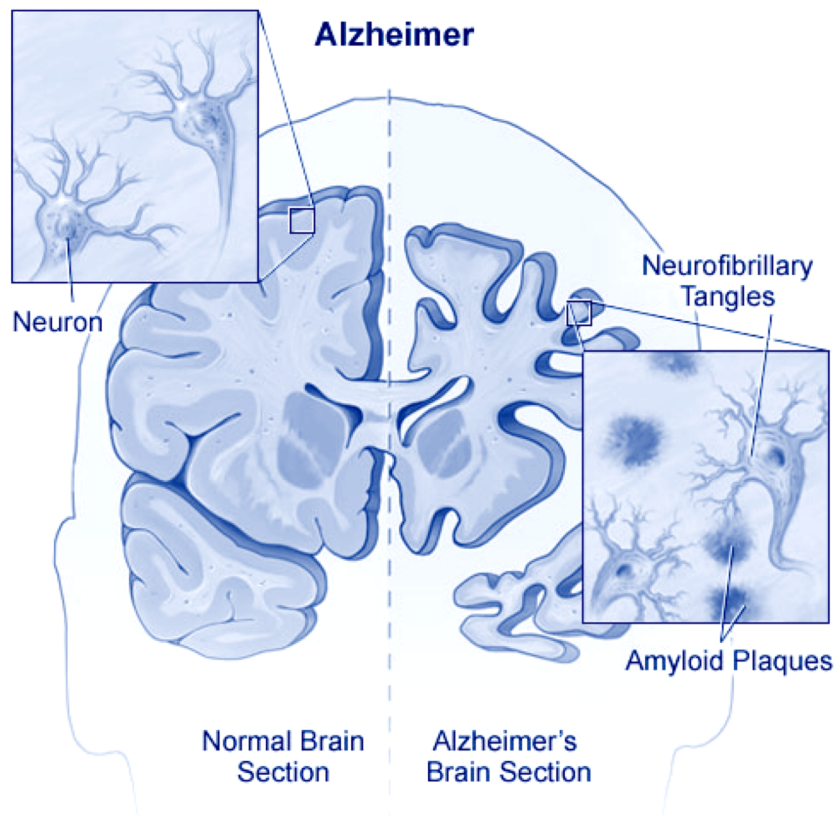
Nie wykrycie omawianego allelu nie jest tożsame z brakiem możliwości rozwoju choroby Alzheimera u badanej osoby.

Choroba Alzheimera

1% chorych wiek zachorowania < 60 r.ż.

Zazwyczaj formy rodzinne

– geny *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*



Normal cleavage of amyloid precursor protein

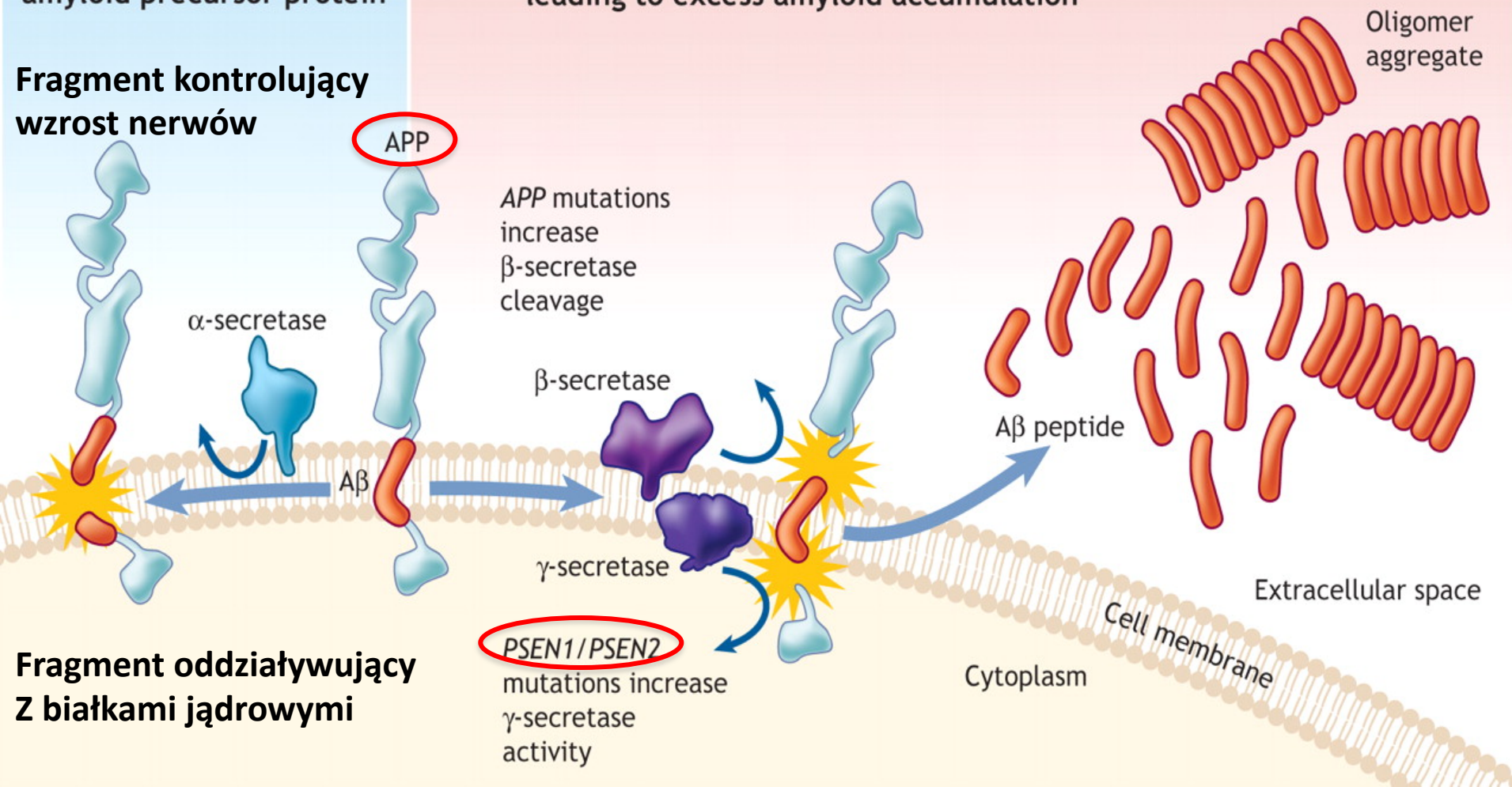
Fragment kontrolujący wzrost nerwów

Fragment oddziałujący z białkami jądrowymi

Abnormal cleavage of amyloid precursor protein leading to excess amyloid accumulation

APP mutations increase β -secretase cleavage

PSEN1/PSEN2 mutations increase γ -secretase activity



APP – białko prekursorowe β -amyloidu

Ch. Alzheimer

Ch. Parkinsona

**Nieprawidłowe procesowanie
i akumulacja białek
zewnętrz-
i wewnątrzkomórkowych
AD _ tauopatia
PD _ synukleinopatia
(tau, α S)**

**Dysfunkcje
systemu ubiquitynacji
(UPS)**

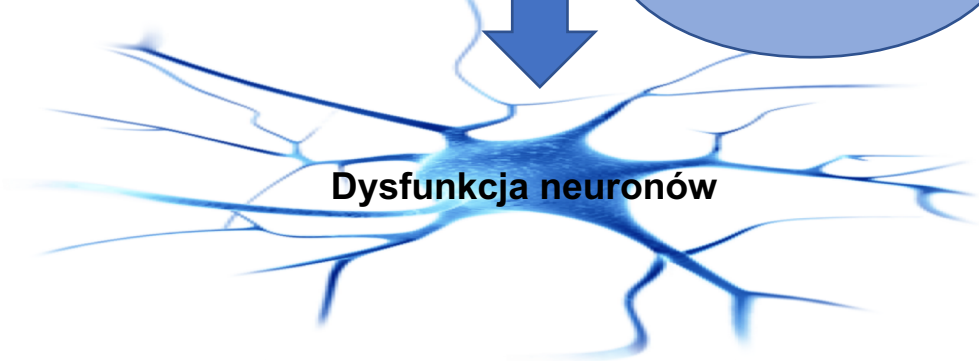
**Dysfunkcje
mitochondriów**

**stres oksydacyjny
(ROS)**

**stany zapalne
(neuroinflammation)**

**zaburzenia
alternatywnego
splicingu**

Dysfunkcja neuronów

A detailed illustration of a neuron, showing its cell body (soma) and numerous branching processes (dendrites and axons) extending outwards. The neuron is rendered in a blue, slightly translucent style.

**1. Tauopatie – splątki neurofibrylarne
białko tau**

Choroba Alzheimerera

Otępienie czołowo-skroniowe

Postępujące porażenie nadjądrowe

Zwyrodnienie korowo-podstawne

**2. Synukleinopatie – ciała Lewy' ego
białko a-synukleina**

Choroba Parkinsona

Otępienie z ciałami Lewy' ego

Wariant ch. Alzheimerera z ciałami Lewy' ego

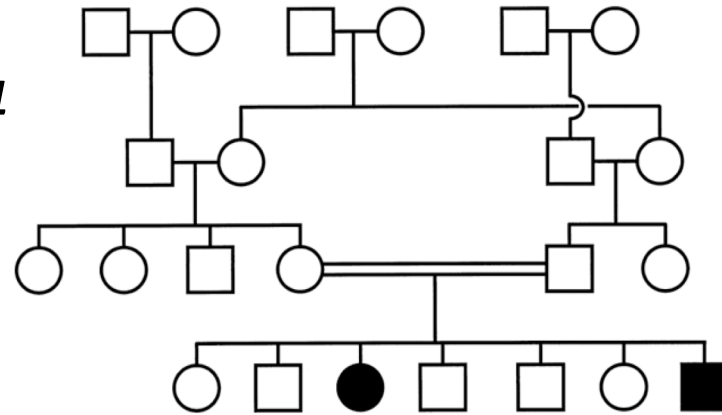
Zanik wieloukładowy



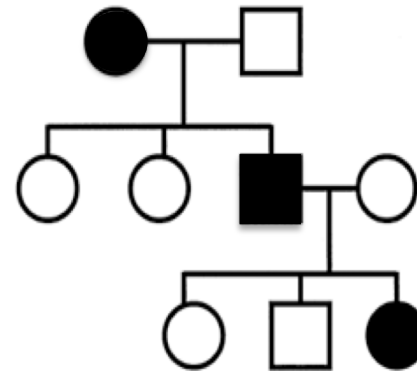
90% forma sporadyczna PD
10% postaci monogenowe

Choroba Parkinsona

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*

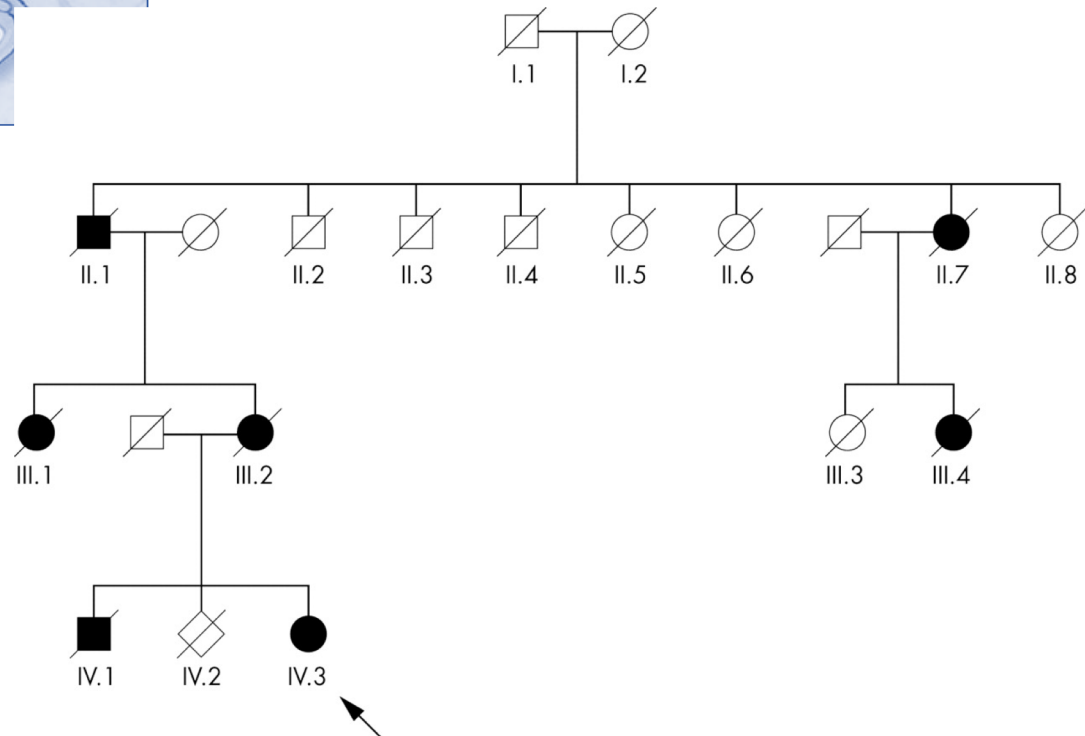
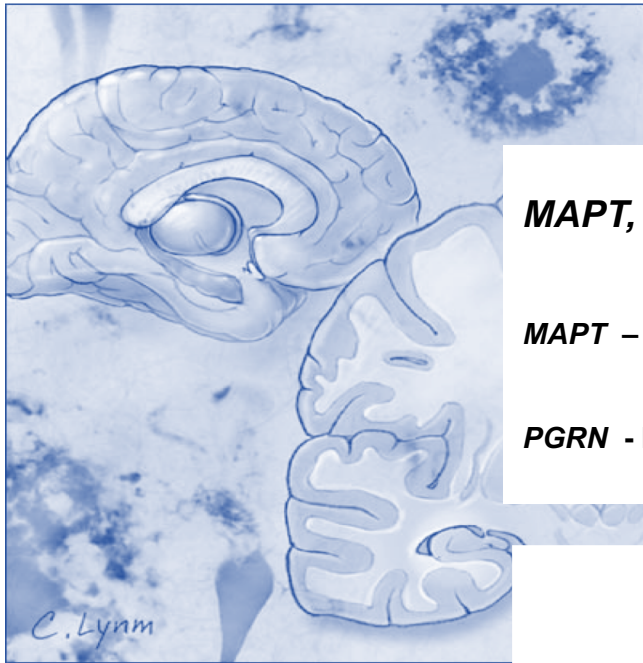


OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE (FTD – Frontotemporal Dementia)

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



- 30 – 50% przypadki rodzinne **AD/MAPT**

Stwardnienie Zanikowe Boczne (ALS)

Otępienie Czołowo-Skroniowe (FTD)

Upper motor neuron signs

Primitive reflexes
Pseudobulbar affect
Hyperreflexia
Hypertonia
Spasticity

Lower motor neuron signs

Weakness
Atrophy
Fasciculations
Hyporeflexia

Behavioural changes

BV-FTD

LV-PPA

NFV-PPA

SV-PPA

Aphasia

ALS

ALS-bi ALS-eci,
ALS-neci

ALS-FTD

FTD-MND

FTD

ALS

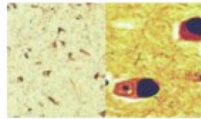
ALS-FTD

FTD

C9ORF72 - MAPT - PRGN

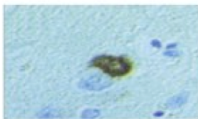
**OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE
(FTDP)**

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



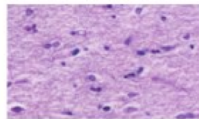
**OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO
(LBD)**

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



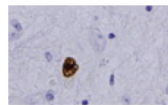
**CHOROBA HUNTINGTONA
(HD)**

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



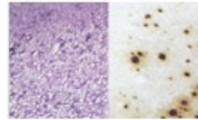
**RDZENIOWO-OPUSZKOWY ZANIK MIĘŚNI
(SBMA)**

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



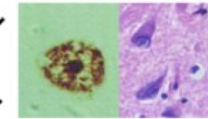
CHOROBY PRIONOWE

zmiany korowe rozproszone
(gąbczastość, depozyty białka PrP)



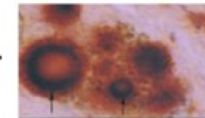
**CHOROBA ALZHEIMERA
(AD)**

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



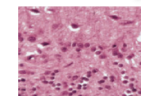
**CHOROBA PARKINSONA
(PD)**

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



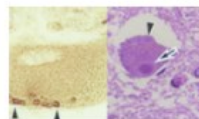
**ATAKSJE RDZENIOWO-MÓZDŻKOWE
(SCAs)**

móżdżek
(inkluzyje białkowe – $poliQ$)



**STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE
(ALS)**

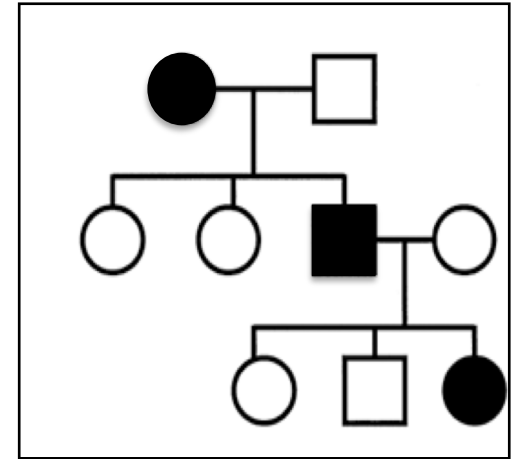
**kora ruchowa, pień mózgu, rdzeń kręgowy/
zanik neuronów ruchowych i mięśni**
(inkluzyje białkowe – ciała Buniny ciała podobne do ciał Lewy'ego)



Choroba Huntingtona – Huntington Disease (HD)

(Pląsawica Huntingtona – Huntington chorea)

dziedziczna, postępująca choroba neurodegeneracyjna
o późnym początku
dziedziczeniu autosomalnym dominującym



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

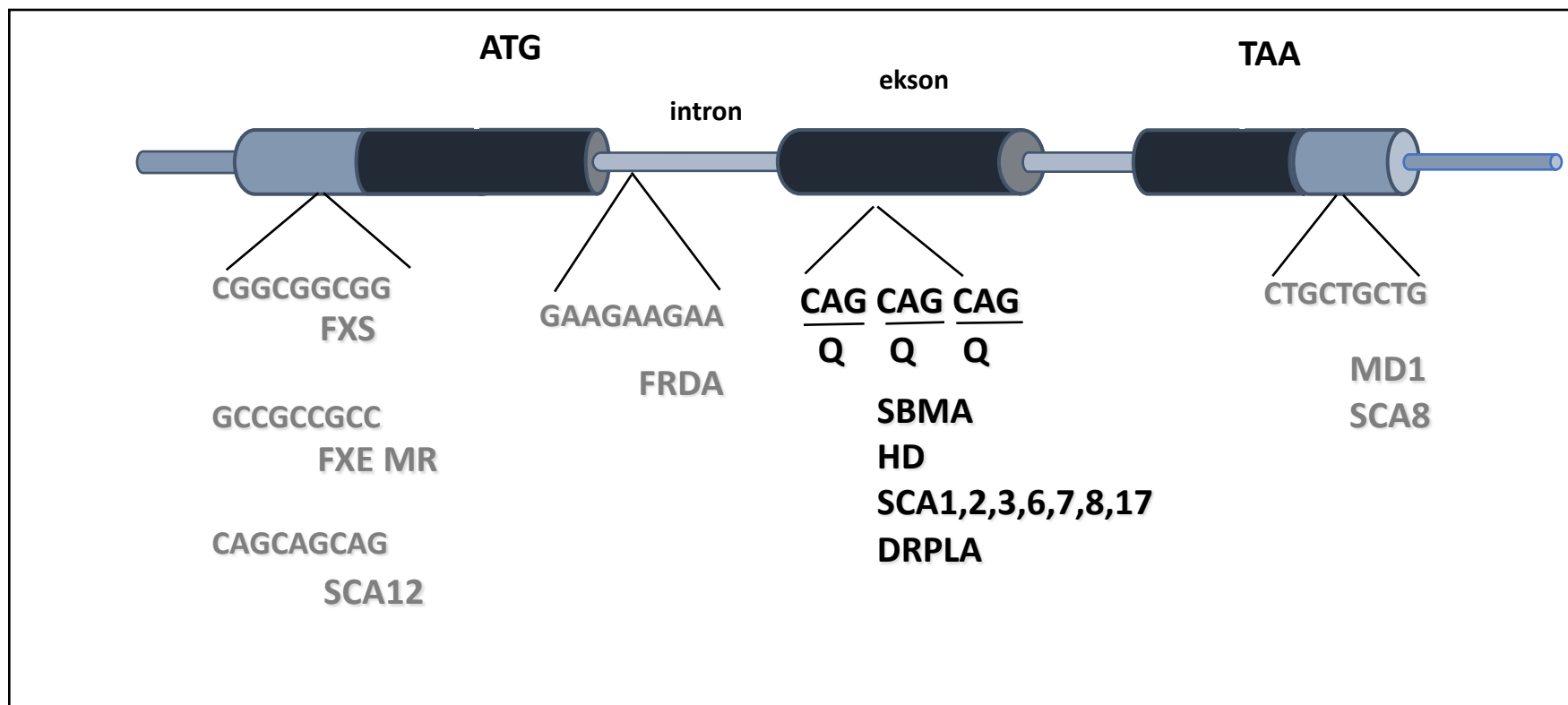
główny objaw kliniczny dla tej grupy chorób to ataksja, dystonia, pląsawica

obraz kliniczny to wypadkowa triady objawów
– zaburzeń ruchowych, poznawczych i emocjonalnych

Choroba Huntingtona - podłoże molekularne

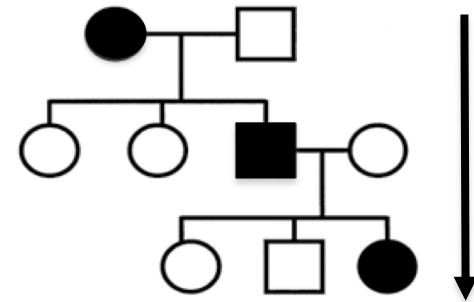
Choroby powodowane niestabilnością powtórzeń trójnukleotydowych

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

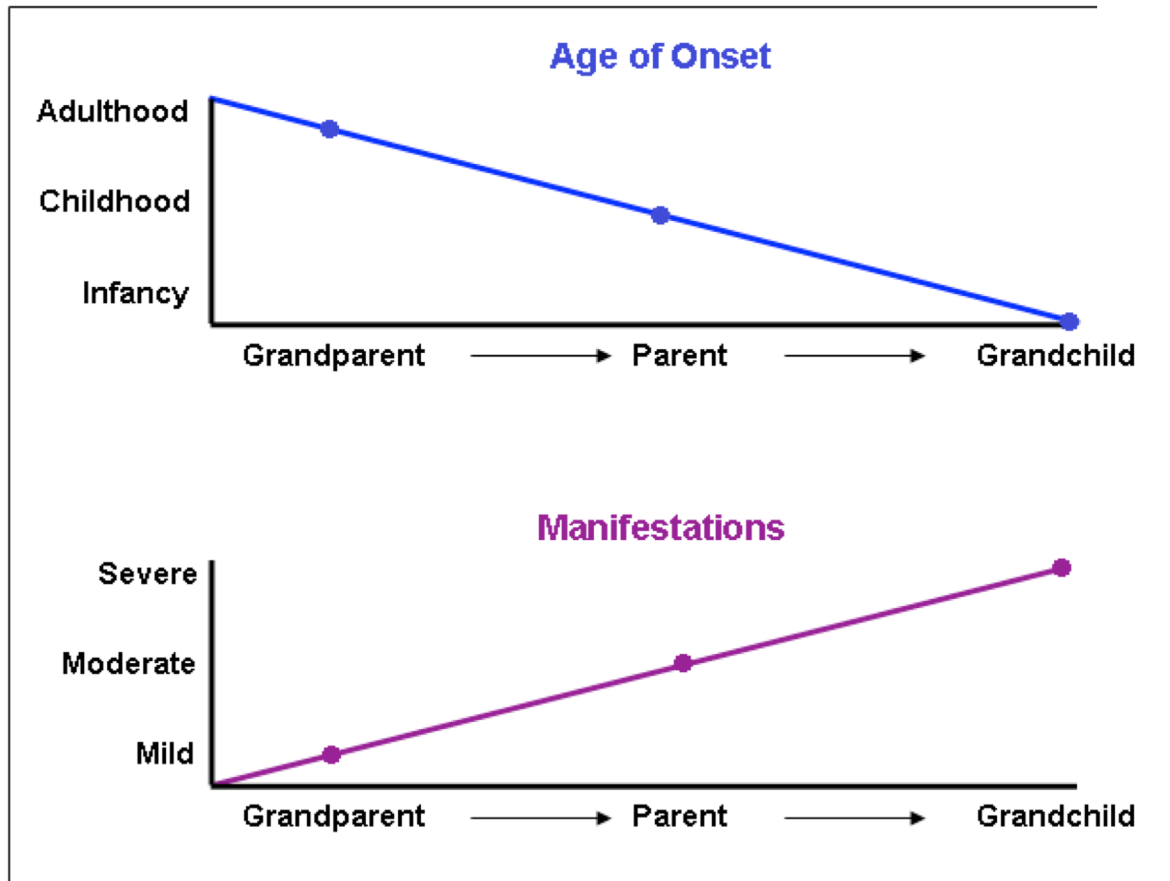


poilQ (poliglutaminopatie) - należą do grupy chorób powodowanych mutacjami dynamicznymi
podłoże stanowi ekspansja trójnukleotydów CAG w otwartej ramce odczytu genu

AD – antycypacja



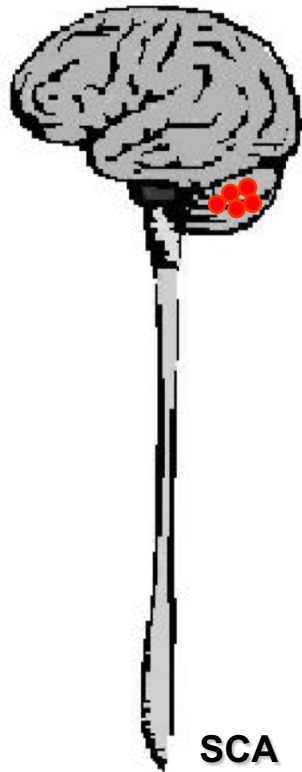
wcześniejszy wiek zachorowania
zaostrezenie objawów klinicznych



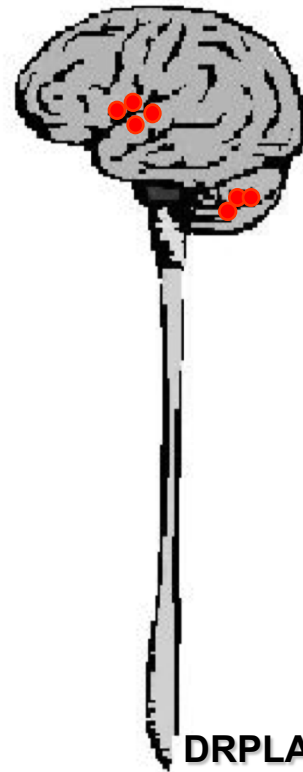


SBMA

neurony ruchowe



SCA



DRPLA



HD

SCA6 – mózdzek

SCA1, SCA3 - mózdzek + zwoje podstawne

SCA2 – mózdzek + pień mózgu

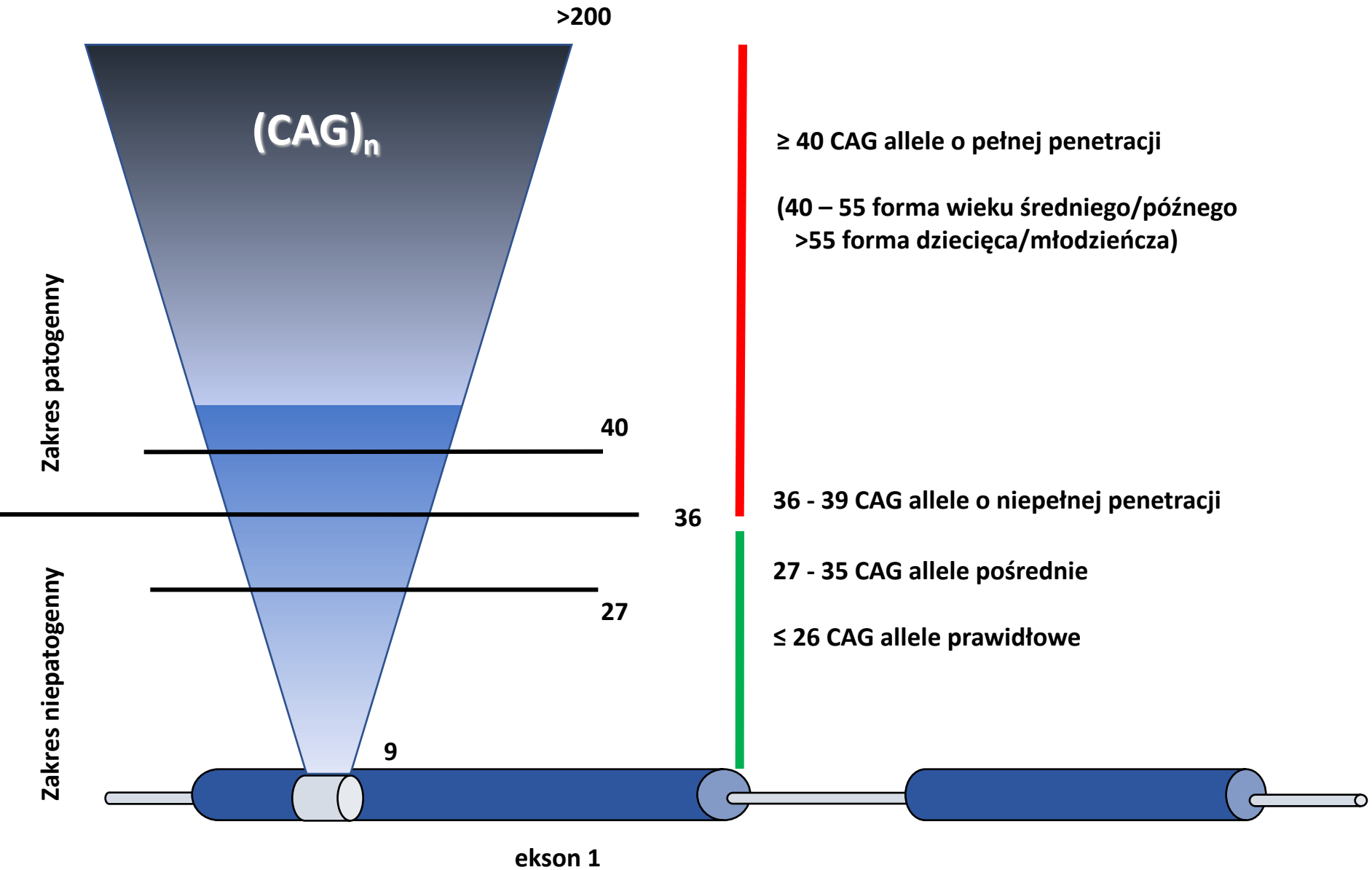
SCA7 – mózdzek + siatkówka

SCA17 – zwoje podstawy + mózdzek

DRPLA

HD – zwoje podstawy (prążkowie) + kora mózgowa

gen *HD* (*HTT*)



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)

Badania molekularne wykonywane w rodzinach z 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

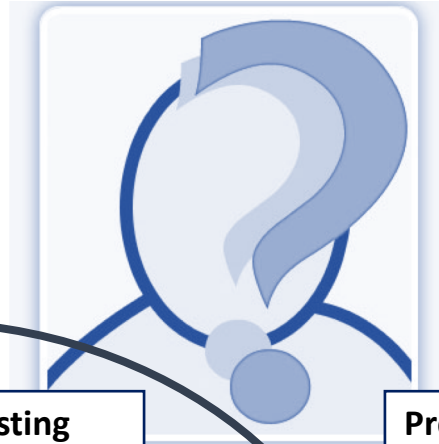
Badania prenatalne

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

Badanie preimplantacyjne

PREDICTIVE TESTING

Osoby bez objawów choroby
(obciążający wywiad rodzinny)



Presymptomatic testing (Badania przedobjawowe)

Mutacje powodujące chorobę

Obecność mutacji

Brak mutacji

Badany zachoruje
w którymś momencie
życia

Badany nie zachoruje

Predispositional testing (Badania predyspozycji)

Mutacje podatności na zachorowanie

Obecność mutacji

Brak mutacji

Badany ma wysokie ryzyko
zachorowania ale nie 100%

Badany ma niskie ryzyko
zachorowania ale nie 0%

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

