

WPŁYW WRODZONYCH I NABYTYCH CHORÓB METABOLICZNYCH NA ROZWÓJ I FUNKCJONOWANIE UKŁADU NERWOWEGO

KRYSTYNA SZYMAŃSKA

**INSTYTUT MATKI I DZIECKA
DSK PRACOWNIA NEURODIAGNOSTYKI
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

MUTACJE MONOGENOWE PROWADZĄCE DO ZABURZEŃ BIOCHEMICZNYCH / METABOLICZNYCH WRODZONA CHOROBA METABOLICZNA

„BIOCHEMISTRY (METABOLISM) AND **CELL NEUROBIOLOGY** NEED TO MEET.

ADDITIONALLY, THE BRAIN SHOULD BE STUDIED AS A SYSTEM

(CONNECTING DIFFERENT LEVELS OF COMPLEXITY).”

Àngels García-Cazorla 2018

METABOLITY ZAANGAŻOWANE W IEM MOGĄ ZACHOWYWAĆ SIĘ W MÓZGU JAKO

CZĄSTECZKI SYGNAŁOWE,

KOMPONENTY STRUKTURALNE,

CZĄSTECZKI SŁUŻĄCE ZAPEWNIENIU POTRZEB ENERGETYCZNYCH

WRODZONE WADY METABOLIZMU

**ZABURZENIA METABOLIZMU POŚREDNIEGO SĄ CZĘSTO DYNAMICZNE,
ZMIENIAJĄ SIĘ WRAZ ZE ZMIANAMI STANU METABOLICZNEGO PACJENTA
I CZĘSTO SKUTECZNA INTERWENCJA TERAPEUTYCZNA JEST MOŻLIWA**

WYSTĘPUJĄ W KAŻDYM WIEKU

DUŻA RÓŻNORODNOŚĆ FENOTYPÓW

PRZEBIEG MOŻE BYĆ OSTRY, PRZEWLEKŁY, LUB NAPADOWY

MOGĄ BYĆ „MASKI” CHOROÓB CZĘSTYCH (NABYTYCH)

WRODZONE WADY METABOLIZMU

ZABURZENIA BIOSYNTETY I ROZPADU ZŁOŻONYCH CZĄSTECZEK

ZWYKLE WYKAZUJĄ POWOLI POSTĘPUJĄCE OBJAWY KLINICZNE I RZADZIEJ POWODUJĄ OSTRE KRYZYSY METABOLICZNE.

ZABURZENIA W TEJ GRUPIE ZWYKLE SĄ ROZPOZNAWANE NA PODSTAWIE SZCZEGÓŁOWYCH, UKIERUNKOWANYCH BADAŃ

WRODZONE WADY METABOLIZMU

WRODZONE ZABURZENIA METABOLIZMU NEUROPRZEKAŹNIKÓW

SĄ CORAZ CZĘŚCIEJ UZNAWANE ZA PRZYCZYNY
CIĘŻKIEJ ENCEFALOPATII METABOLICZNEJ,
CZĘSTO ROZPOCZYNAJĄCEJ SIĘ PRZED URODZENIEM LUB WKRÓTCE POTEM

DIAGNOZA ZWYKLE WYMAGA BADANIA PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO.

TĘ GRUPĘ NALEŻY WZIĄĆ POD UWAGĘ U DZIECI Z PROBLEMAMI NEUROLOGICZNYMI,
GDY PODSTAWOWE BADANIA METABOLICZNE SĄ PRAWIDŁOWE.

CZYNNIKI SPRAWCZE ZABURZEŃ FUNKCJONOWANIA UKŁADU NERWOWEGO

- **CZYNNIKI UWARUNKOWANE GENETYCZNIE**

- ZABURZENIA POWSTAWANIA STRUKTUR UKŁADU NERWOWEGO
- **CHOROBY NEUROMETABOLICZNE !!!**
- CHOROBY NEUROZWYRODNIENIOWE

CZYNNIKI SPRAWCZE ZABURZEŃ FUNKCJONOWANIA UKŁADU NERWOWEGO

GEN  **BIAŁKO**

POWSTAWANIE BIAŁEK STRUKTURALNYCH

POWSTAWANIE BIAŁEK ENZYMATYCZNYCH

POWSTAWANIE BIAŁEK TRANSPORTOWYCH

POWSTAWANIE BIAŁEK RECEPTOROWYCH

POWSTAWANIE BIAŁEK FUNKCJONALNYCH

**(m.in.. CHAPERERONY, B. INICJUJĄCE
TRANSLACJĘ)**

SZLAKI METABOLIZMU POŚREDNIEGO

**TWORZENIE CZĄSTECZEK PODSTAWOWYCH
SYGNAŁOWE
BUDULCOWE**

ROZKŁAD MAKRO I MIKROCZĄSTECZEK

SZLAKI MODYFIKACJI BIAŁEK I LIPIDÓW

**SZLAKI POWSTAWANIA ENERGII W FORMIE DOSTĘPNEJ
DLA ORGANIZMU !!!**

F E N O T Y P

OD CZEGO ZALEŻY?

SKŁADOWE PROCESU NEUROTRANSMISJI

1. SYNTEZA NEUROTRANSMITERA

2. MAGAZYNOWANIE N-T W ZAKOŃCZENIACH PRESYNAPTYCZNYCH

(„klasyczne” n-t gromadzą się w mniejszych pęcherzykach - 50nm, peptydowe w większych –100 z gęstym rdzeniem).

PRESYNAPTYCZNE ZAKOŃCZENIE AKSONU



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



NEUROPRZekaźniki MAŁE CZĄSTECZKI

ZAMIANA SYGNAŁU ELEKTRYCZNEGO NA CHEMICZNY
I PRZEKAZANIE GO DO KOMÓRKI POSTSYNAPTYCZNEJ

POCHODNE AMINOKWASÓW

ASPARAGINIAN

KWAS GLUTAMINOWY

GABA (kwas γ -aminomasłowy)

GLICYNA

TAURYNA

POCHODNE NUKLEOZYDÓW

ADENOZYNA

ADENOZYNOTRÓJFOSFORAN

INNE

TLENEK AZOTU

MONOAMINY

POCHODNE TYROZYN

DOPAMINA

NOREPINEFRYNA

EPINEFRYNA

POCHODNE TRYPTOFANU

SEROTONINA (5HT)

MELATONINA (jako pochodna 5HT)

POCHODNE HISTYDYN

HISTAMINA

POCHODNE ARGININY

AGMATYNA

ESTRY

ACETYLOCHOLINA

ZABURZENIA PRESYNAPTYCZNE: PODEJŚCIE KLINICZNE I PATOFIZJOLOGICZNE KONCENTRUJĄCE SIĘ NA PĘCHERZYKU SYNAPTYCZNYM

BIOGENEZA PREKURSORÓW PĘCHERZYKÓW SYNAPTYCZNYCH W CIELE KOMÓRKI
TRANSPORT PREKURSORÓW PĘCHERZYKÓW SYNAPTYCZNYCH WZDŁUŻ AKSONU
CYKL PĘCHERZYKOWY W ZAKOŃCZENIU PRESYNAPTYCZNYM
(EGZOCYTOZA – ENDOCYTOZA, UWALNIANIE NEUROPRZEKAŹNIKA)

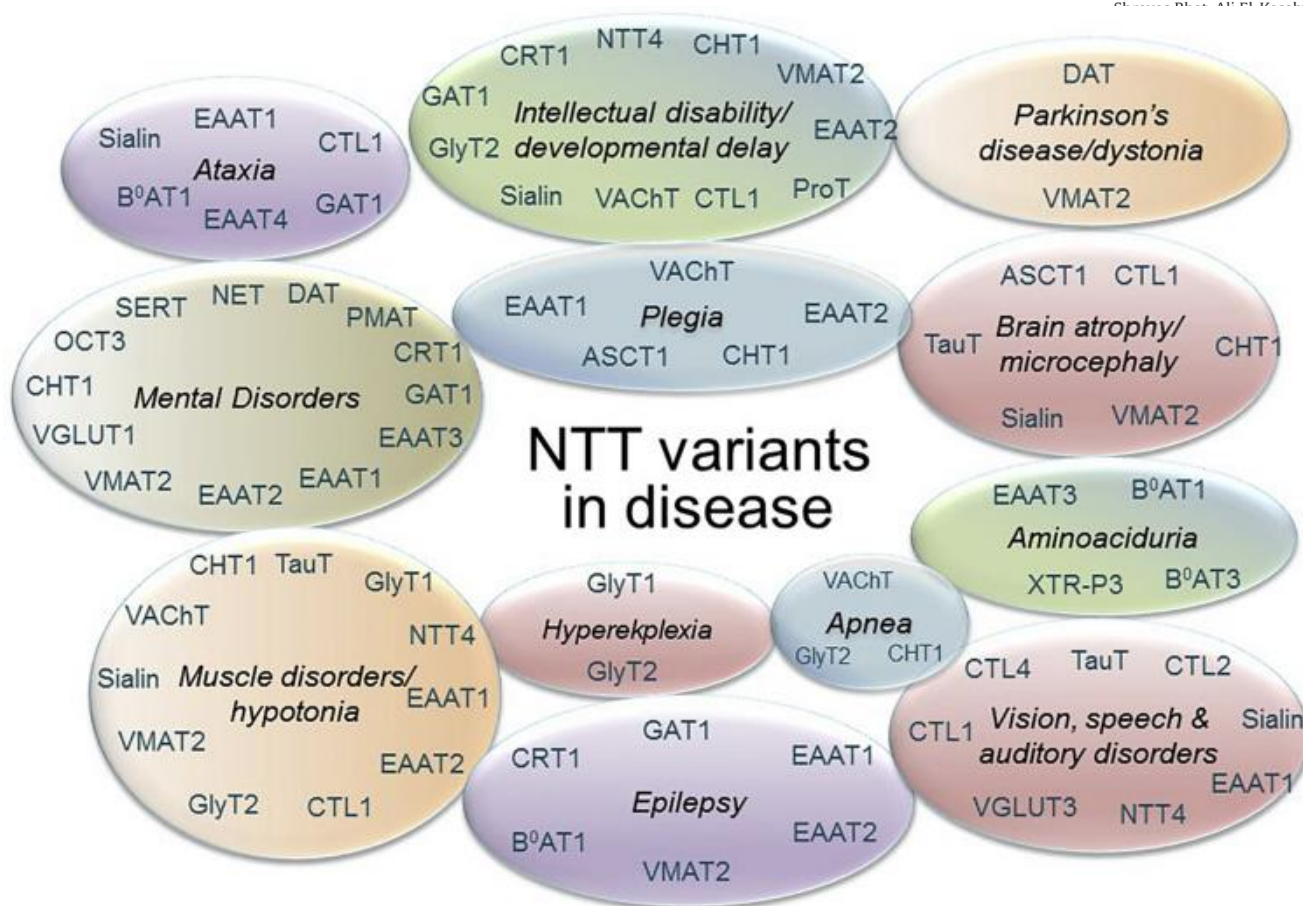
Cortès-Saladelafont E. et al. 2018



Functional and Biochemical Consequences of Disease Variants in Neurotransmitter Transporters: A Special Emphasis on Folding and Trafficking Deficits

Christina Bock, Aki El Mestikawy, Michael Freissmuth, Sonja Susic *

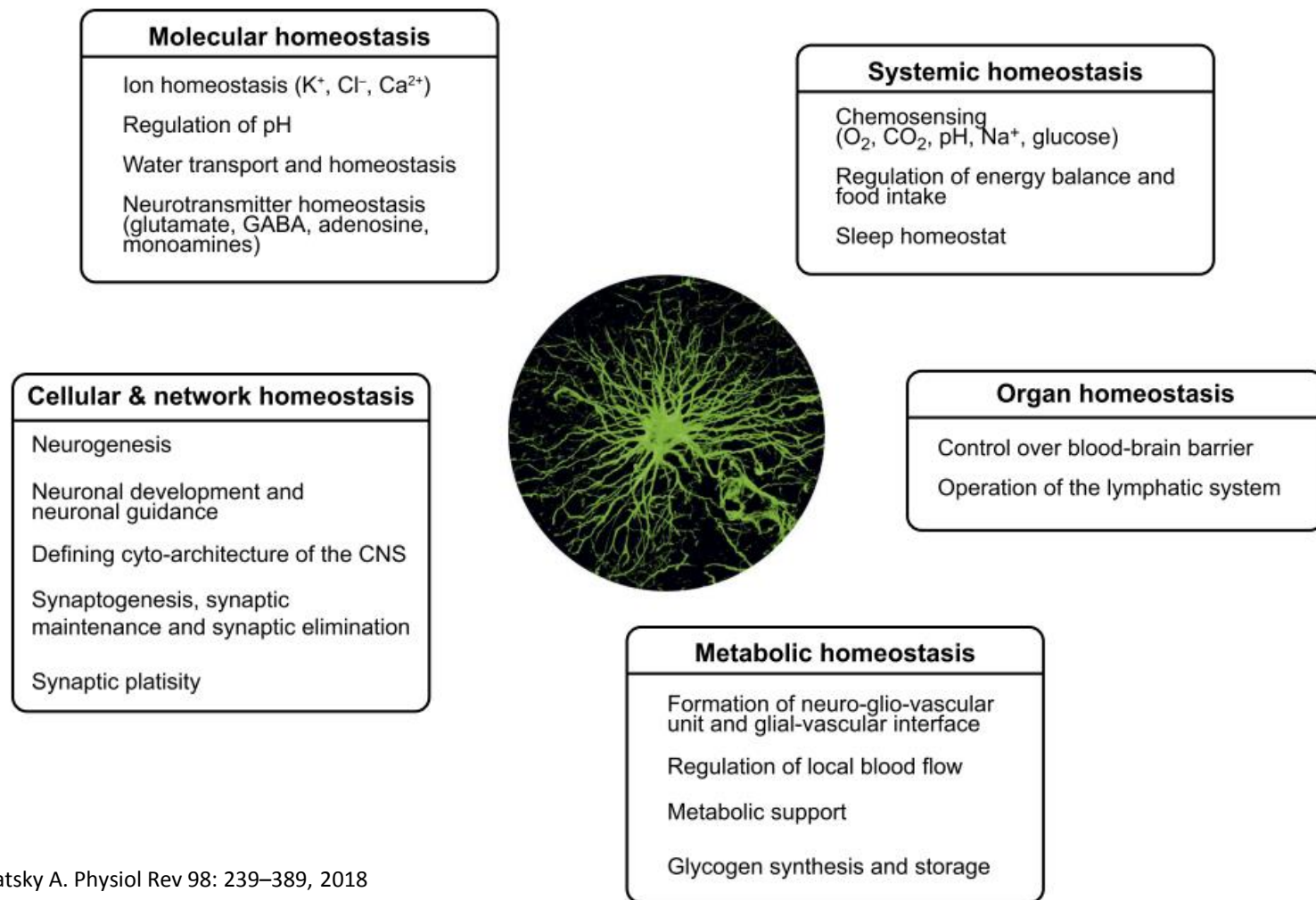
laboratories for Exploratory Drug Development, Center of Physiology and Pharmacology, Medical University of Vienna, A-1090 Vienna,



Pharmacology & Therapeutics 222 (2021) 107785



FUNKCJE HOMEOSTATYCZNE ASTROGLEJU



Verkhratsky A. Physiol Rev 98: 239–389, 2018

ASTROCYT

JEDNOSTKA CZYNNOŚCIOWA ASTROCYT - NEURON

CHOROBY METABOLICZNE !!!!

- ENDOGENNA INTOKSYKACJA
 - AMINOACIDOPATIE
 - KWASICE ORGANICZNE
 - ZABURZENIA CYKLU MOCZNIKOWEGO
- CHOROBY NEUROZWYODNIENIOWE

UDAR MÓZGU JEST TO
NAGŁE WYSTĄPIENIE
OGNISKOWYCH LUB UOGÓLNIONYCH
ZABURZEŃ CZYNNOŚCI MÓZGU,
SPOWODOWANYCH WYŁĄCZNIE
PRZYCZYNAMI NACZYNIOWYMI,
ZWIĄZANYMI Z MÓZGOWYM PRZEPŁYWEM KRWI,
TRWAJĄCYCH DŁUŻEJ NIŻ 24 GODZINY

(według AHA/ASA – American Heart Association i American
Stroke Association AHA/ASA 2013, aktualizacja 2015)

UDARY I EPIZODY UDAROPODOBNE WE WRODZONYCH WADACH METABOLIZMU

CZĘSTOŚĆ UDARÓW SPOWODOWANYCH WRODZONYM BŁĘDEM METABOLIZMU NIE JEST ZNANA

EPIZODY UDAROPODOBNE (ZWANE RÓWNIEŻ „UDARAMI METABOLICZNYMI”)

SĄ OSTRYMI ZDARZENIAMI, KTÓRE ROZPOCZYNAJĄ SIĘ

OD LEŻĄCYCH U ICH PODSTAW ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

I PROWADZĄ DO SZYBKIEGO WYSTĄPIENIA KLASYCZNYCH OGNISKOWYCH ZMIAN W MÓZGU

PRZY BRAKU USZKODZENIA LUB NIEDROŻNOŚCI DUŻYCH NACZYŃ

NAWRACAJĄCE DEFICYTY NEUROLOGICZNE IMITUJĄCE UDAR MÓZGU,

CZĘSTO OBJAWIAJĄCE SIĘ:

NIEDOWŁADEM POŁOWICZYM,

HEMIANOPSJĄ (UTRATA WZROKU W POŁOWIE POLA WIDZENIA)

ŚLEPOTĄ KOROWĄ, ZWŁASZCZA W ZABURZENIACH MITOCHONDRIALNYCH

CHOROBY METABOLICZNE Z TOWARZYSZĄCYMI UDARAMI

SFINGOLIPIDOZY

CHOROBA FABRY'EGO

CHOROBY MITOCHONDRIALNE

MELAS

DZIEDZICZNE ZABURZENIA TKANKI ŁĄCZNEJ

HOMOCYSTYNURIA

KWASICE ORGANICZNE

KWASY ORGANICZNE O ROZGAŁĘZIONYM ŁAŃCUCHU

KWASICA IZOWALERIANOWA

KWAS METYLOMALONOWA

KWASICA PROPIONOWA

KWASICA GLUTAROWA

TYP I.

TYP II

CYKL MOCZNIKOWY

NIEDOBÓR SYNTETAZY KARBAMOILOFOSFORANOWEJ I

NIEDOBÓR TRANSKARBAMYLAZY ORNITYNY

CYTRULLINEMIA

ZESPÓŁ MELAS

MITOCHONDRIALNA ENCEFALOPATIA Z KWASICĄ MLECZANOWĄ ORAZ **EPIZODAMI UDAROWYMI**

(mutacje punktowe mtDNA)

- Zawsze: kwasica mleczanowa
- Epizody udarów z współistniejącymi silnymi bólami głowy, wymiotami, drgawkami z następowym niedowładem, zaniewidzeniem połowicznym
- Często: niedobory wzrostu, szczupła muskulatura, miopatia z RRF, kardiomiopatia, neuropatia obwodowa, niedosłuch, cukrzyca
- UWAGA: - postacie skąpoobjawowe w rodzinie