

Neurodegenerativní nemoci

VKP 11. 5. 2018

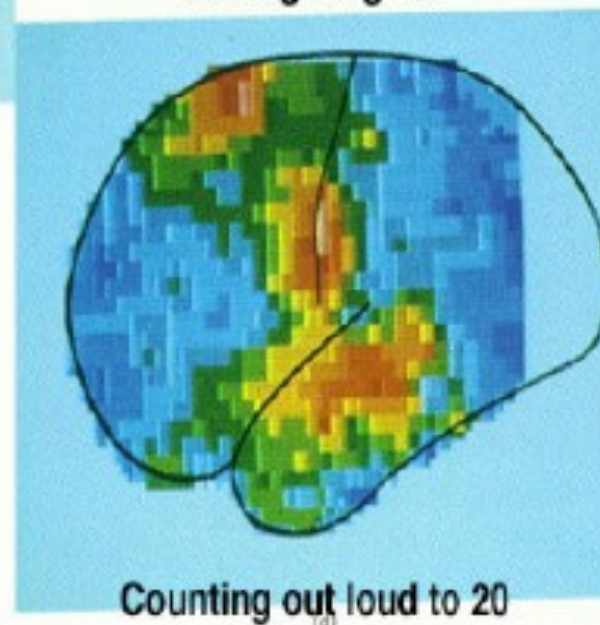
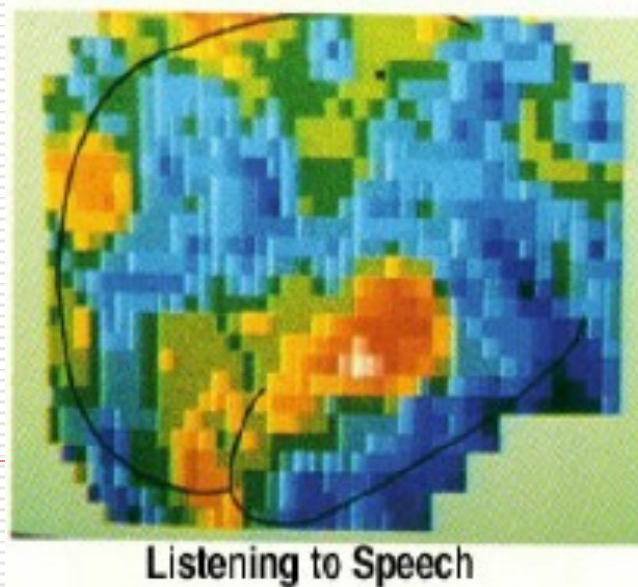
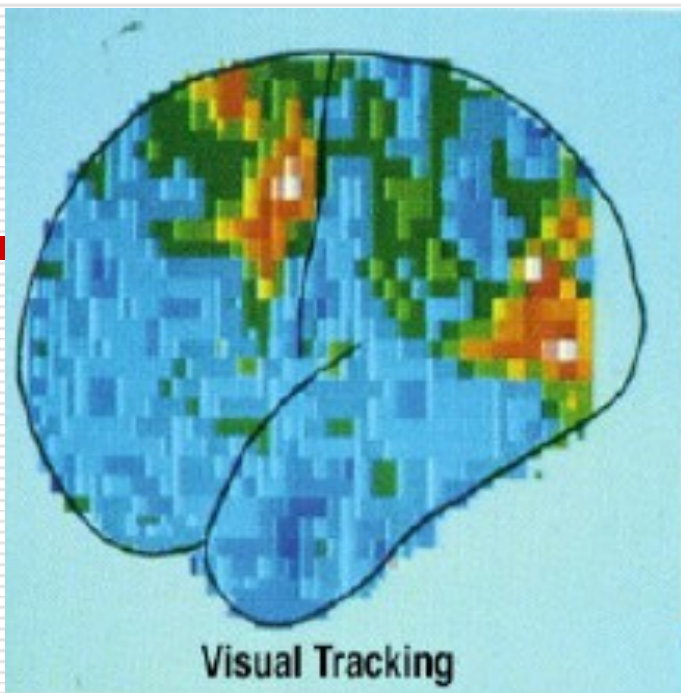
Patogeneze?

- Zánět
 - Ztráta axonů
 - Metabolismus
-

Elektrická a magnetická detekce změn

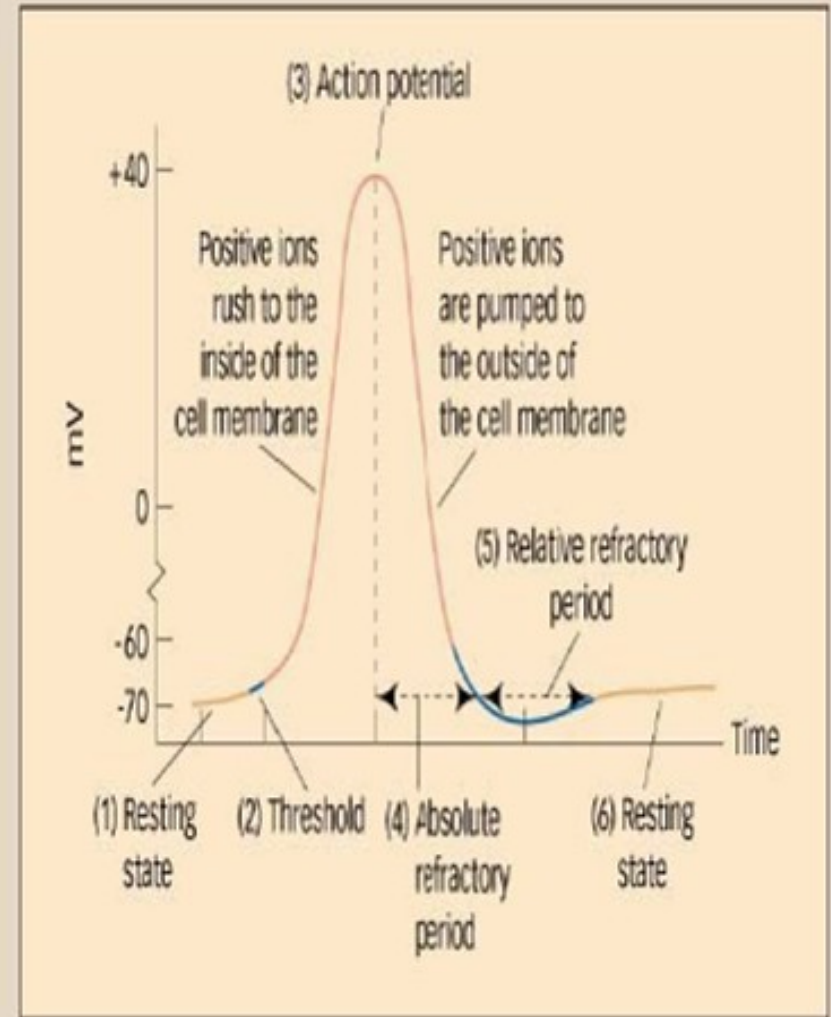
- EEG
 - Transkraniální magnetická stimulace (TMS)
 - Positronová emisní tomografie (PET)
 - Magnetická rezonance (MRI)
-

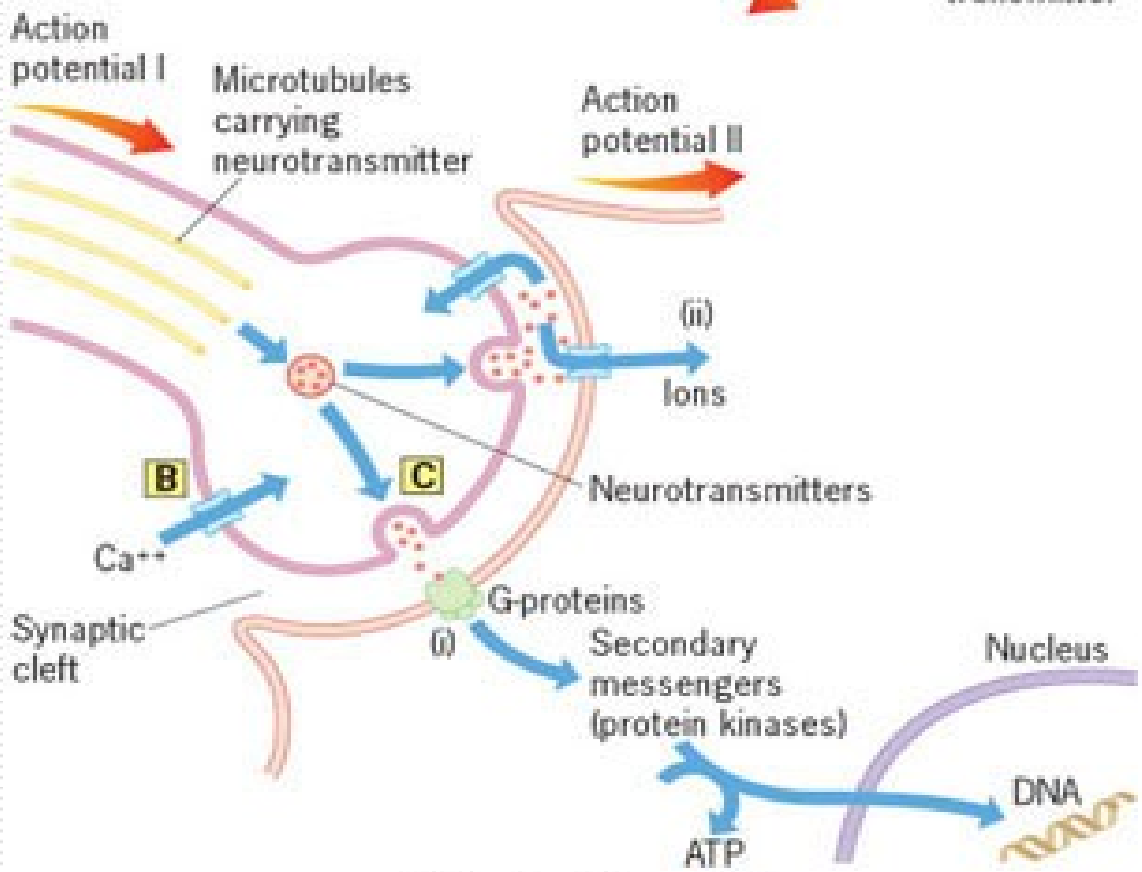
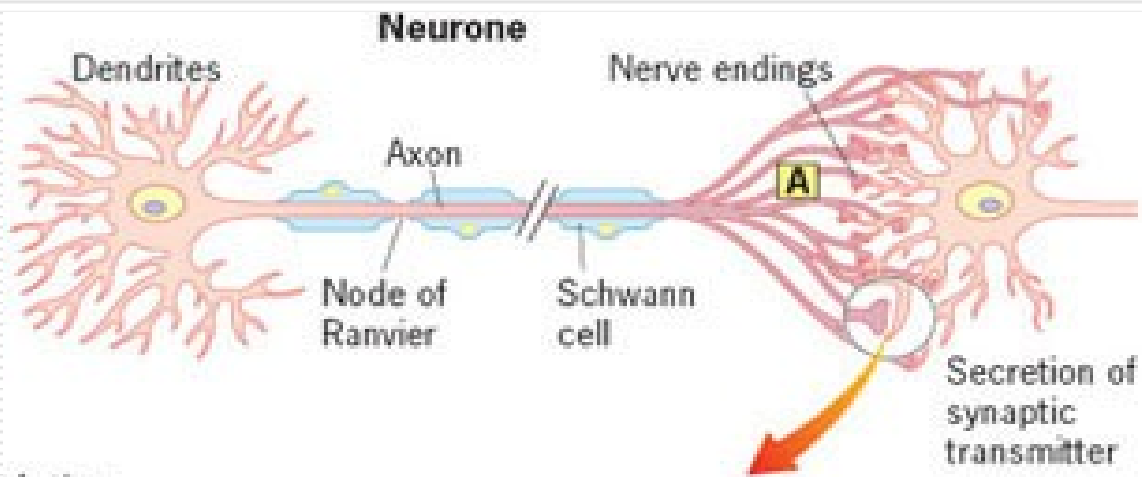
Obrázky PET



Komunikace mezi neurony

- Akční potenciál dle zákona „vše nebo nic“
- Elektrický impuls podél axonu
- Influx kationtů v důsledku tlaku, napětí, světla nebo stimulace dalšími neurony
- Excitační a inhibiční synapse
- Existence prahu
- Je nutno dosáhnout prahu podráždění
- Je možno měnit charakteristiky akčního potenciálu





Hematoencefalická bariéra

- ❑ Vhodnější možná termín bariéra mezi krví a mozkomíšním mokem
 - ❑ Dynamický proces molekulárního průniku vzhledem k průtoku CSF.
 - ❑ Koncentrace CSF proteinů závisí na tom, odkud pocházejí (krev nebo mozek).
 - ❑ Koncentrace proteinů pocházejících z krve se kontinuálně zvyšuje na jejich cestě z komor do páteřního kanálu v důsledku pasivní difúze.
 - ❑ Pohybová energie CSF pochází z tlakového rozdílu mezi arteriálním a venózním systémem.
 - ❑ Pokud hematoencefalická bariéra nefunguje optimálně, koncentraci krevních bílkovin moduluje v primárně průtok CSF; pokles průtoku CSF zvyšuje molekulární průnik krevních bílkovin
-

Inzulín, glukóza a mozek

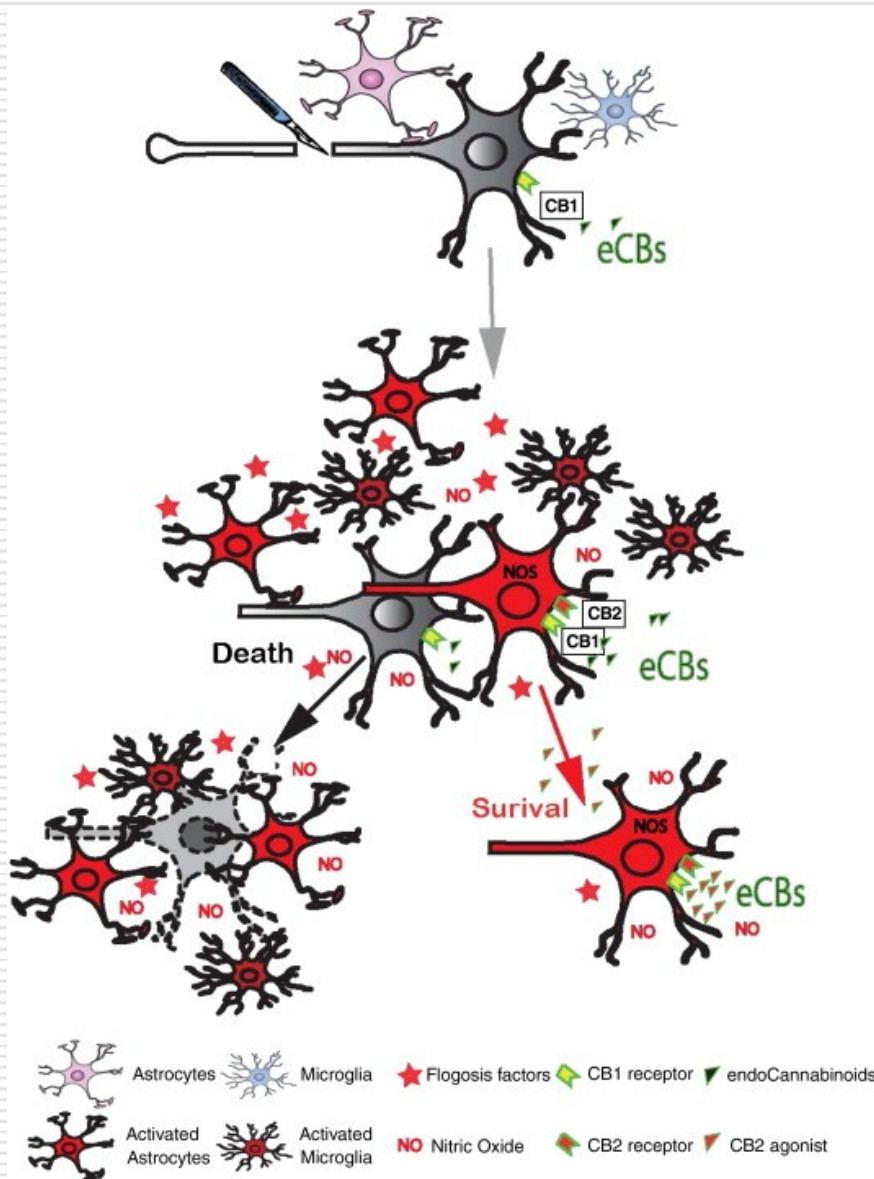
- ❑ Tradičně bylo vychytávání glukózy mozkem a oxidativní energetický metabolismus v mozku považovány za inzulín-nesenzitivní
 - ❑ Později se ukázalo, že inzulínem regulovaný metabolismus je v gliích neuronálními cestami regulovaný insulin/IR.
 - ❑ Dnes se má za to, že i mozek lze považovat za tkáň senzitivní na glukózu i inzulín. Tuto hypotézu podporuje překrývající se distribuce inzulínu, IR, GLUT1 a GLUT4 transportérů v jistých oblastech mozku, zejména v hippokampu a v plexus chorioideus.
-

Inzulín, glukóza a mozek

- Hladiny inzulínu po jídle maximálně stimulují celkový metabolismus glukózy v kůře mozkové, buď přímo (jako v periferních tkáních, nebo nepřímo cestou inzulínem stimulované neuronální aktivace.
 - Jako transportér se zřejmě uplatňuje částečně senzitivní na inzulín GLUT1 v gliích, protože hlavní neuronální transportér pro glukózu je inzulín nesenzitivní.
 - Inzulín patrně stimuluje akumulaci glukózy v gliích a jeho metabolizaci na laktát pro neurony, což, jak se zdá, je sekundární akce po neuronální aktivaci inzulínem.
-

Inzulín, glukóza a mozek

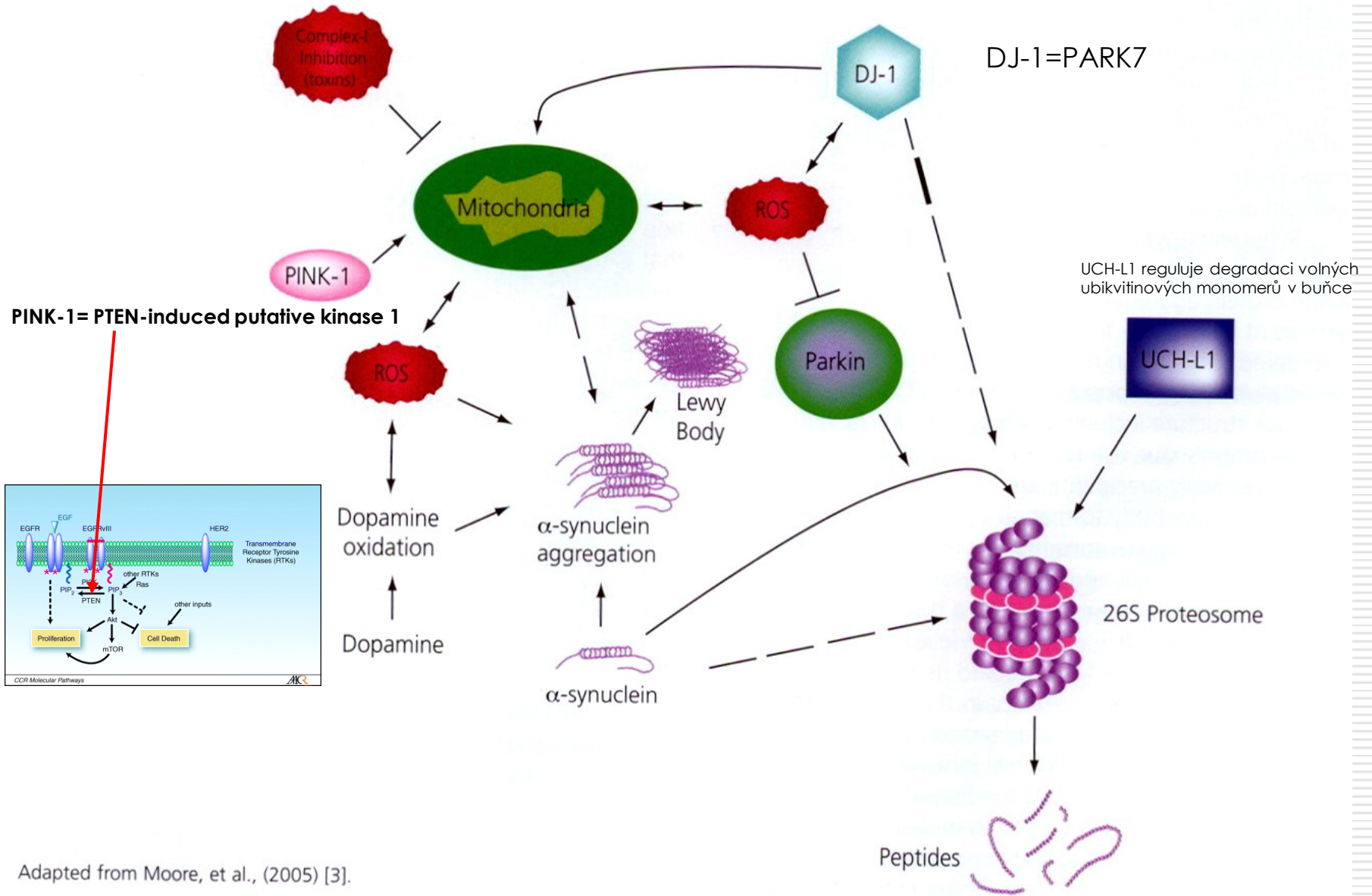
- Inzulín je také schopen inhibovat vychytávání noradrenalinu (NA), což aktivuje gliální NA β -adrenoreceptory. To má za následek uvolnění glukózy ze zásob glykogenu v gliích.
 - Jakýkoliv problém v souhře inzulínu a metabolismu glukózy v neuronech ohrožuje syntézu ATP, což je cesta k aktivaci apoptózy neuronů.
-



Rovnováha mezi přežitím a smrtí neuronů.

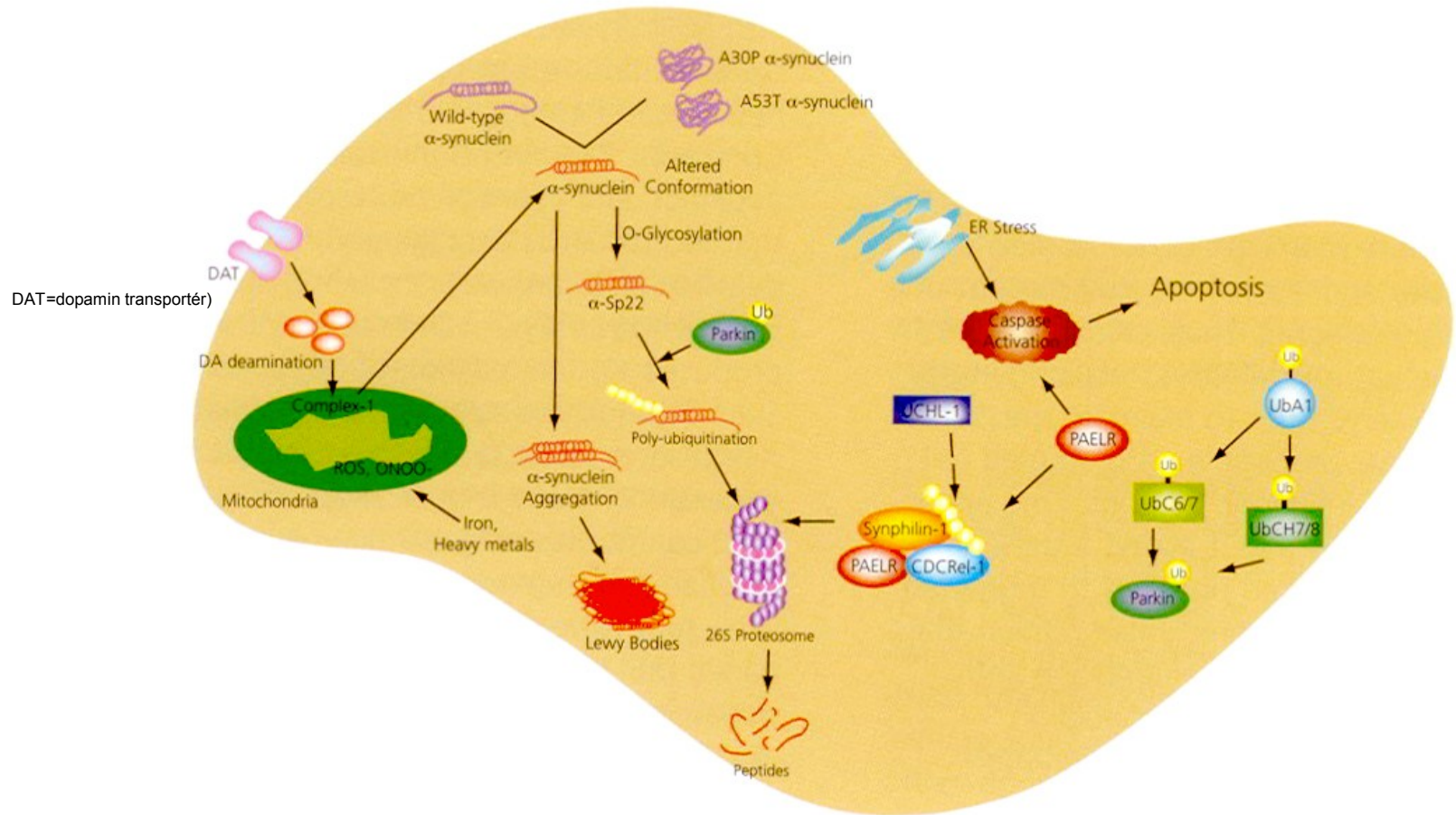
Axonální leze může ovlivnit syntézu NO a může měnit expresi kanabinoidních receptorů ve prospěch receptoru 2 (CB2) v neuronech. Pokud k této expresi nedojde, neurony rychle degenerují. Tyto neuronální změny jsou spojeny s aktivací mikroglie i astrocytů. Selektivní aktivace CB2 receptoru je asociována s přežitím neuronů a inhibicí reaktivní gliózy.

Figure 5. Parkinson's Disease Pathways



Adapted from Moore, et al., (2005) [3].

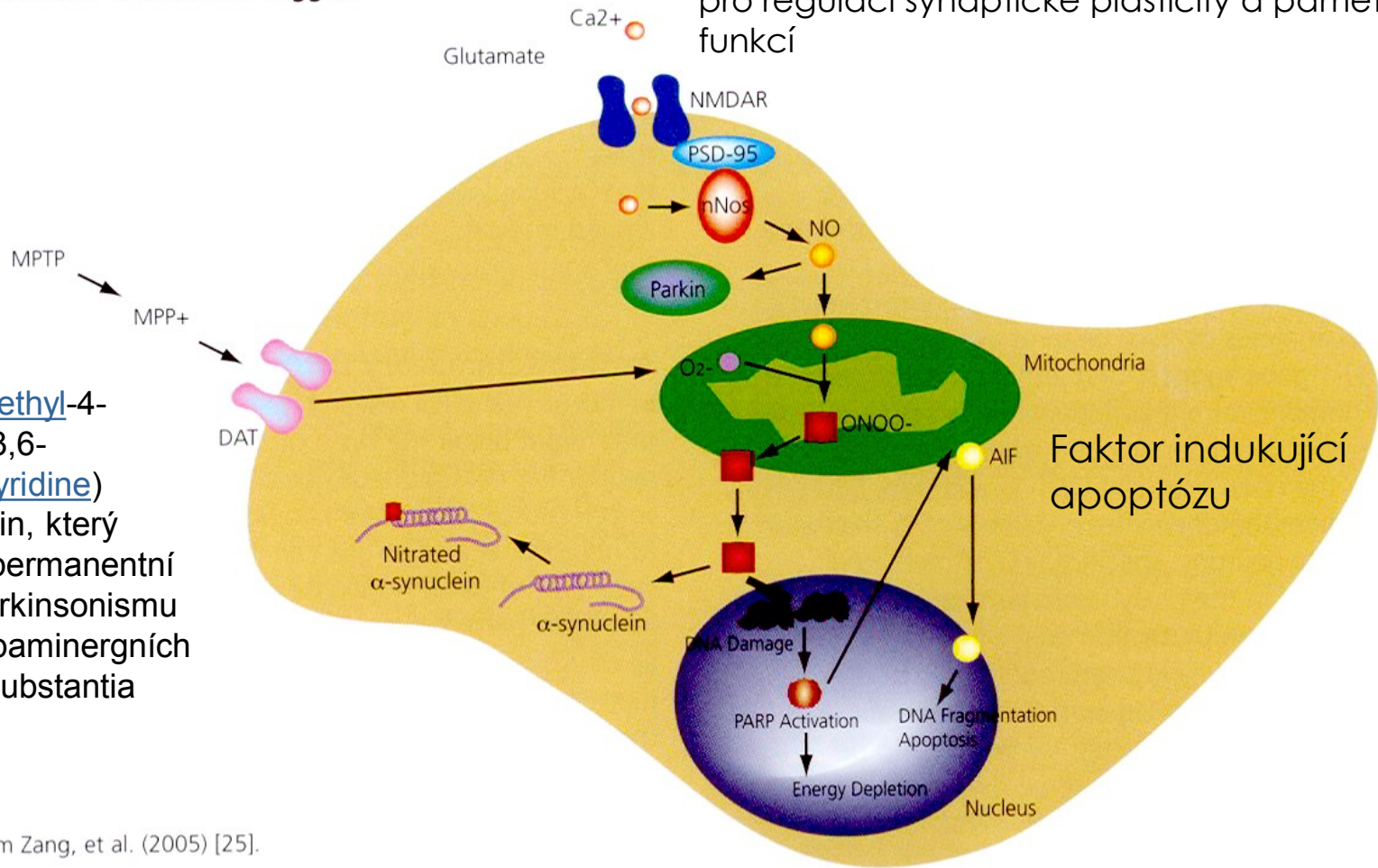
Figure 6. Oxidative Stress Pathways



Adapted from Wersinger and Sidhud (2002) [18].

Figure 7. Effect of Neurotoxin Triggers

NMDAR=N-methyl D-aspartát receptor
 = receptor pro glutamát; predominantní molekula pro regulaci synaptické plasticity a paměťových funkcí



Faktor indukující apoptózu

MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)
 Je neurotoxin, který způsobuje permanentní příznaky parkinsonismu ničením dopaminergních neuronů v substantia nigra

PARP=Poly (ADP-ribose) polymerase

Adapted from Zang, et al. (2005) [25].

Extrapyramidal system: synapses and neurotransmission

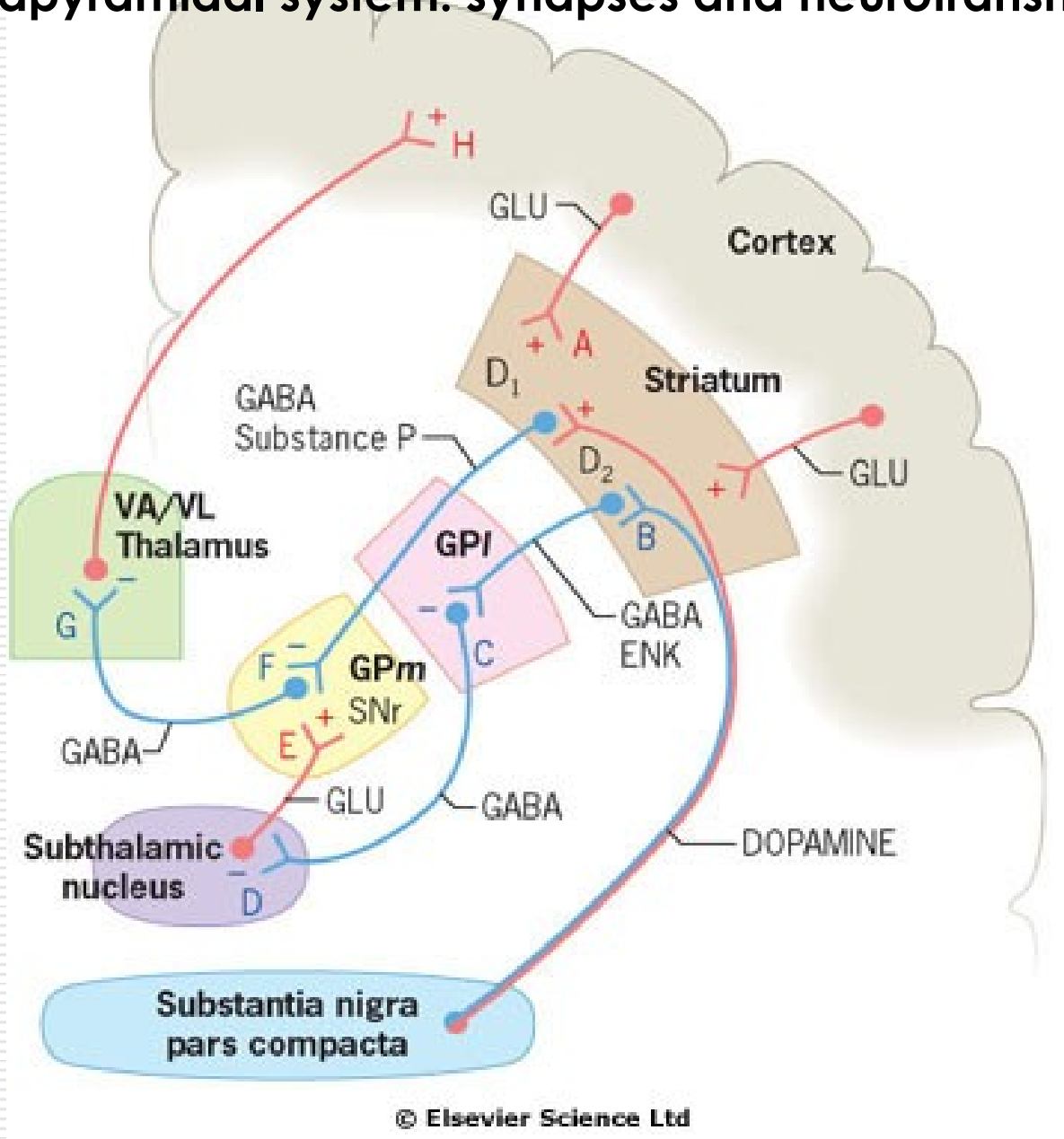


Table 1. Genes Associated with Parkinson's Disease

Locus	Map Position	Gene	Inheritance	Pathology
PARK 1	4q21-q23	α-synuclein	Dominant, high penetrance	LB positive
PARK 2	6q25-q27	parkin	Recessive	LB negative
PARK 3	2p13	Unknown	Dominant, Incomplete penetrance	LB positive
PARK 4	4p15	Unknown	Dominant, high penetrance	LB positive
PARK 5	4p14	UCH-L1	Dominant	Unknown
PARK 6	1p36-p35	Unknown	Recessive	Unknown
PARK 7	1p36	DJ-1	Recessive	Unknown
PARK 8	12p11-q13	Unknown	Dominant, Incomplete penetrance	LB negative
PARK 9	1p36	Unknown	Recessive	Unknown
PARK 10	1p32	Unknown	Non-Mendelian	Unknown
PARK 11	2q36-q37	Unknown	Non-Mendelian	Unknown
??????	2q22-q23	NR4A2	Dominant	Unknown

Adapted from Bonfante, et al., *J. Med. Chem.* (2004).

α -Synuklein

- ❑ Tento presynaptický protein (140 AK) je hlavní složkou intracelulárních agregátů tzv. Lewyho tělísek (PD).
 - ❑ Zatím identifikovány tři missense mutace v genu SNCA, který kóduje synuklein u pacientů s familiárním parkinsonismem s poklesem kognitivních funkcí.
 - ❑ Dynamika synukleinu in vivo je závislá na mnoha metabolických funkcích, zejména těch, které souvisejí s proteasomovou a lysosomální aktivitou.
 - ❑ Pokles koncentrace v CSF u neurodegenerativních nemocí; neví se přesně, proč.
-

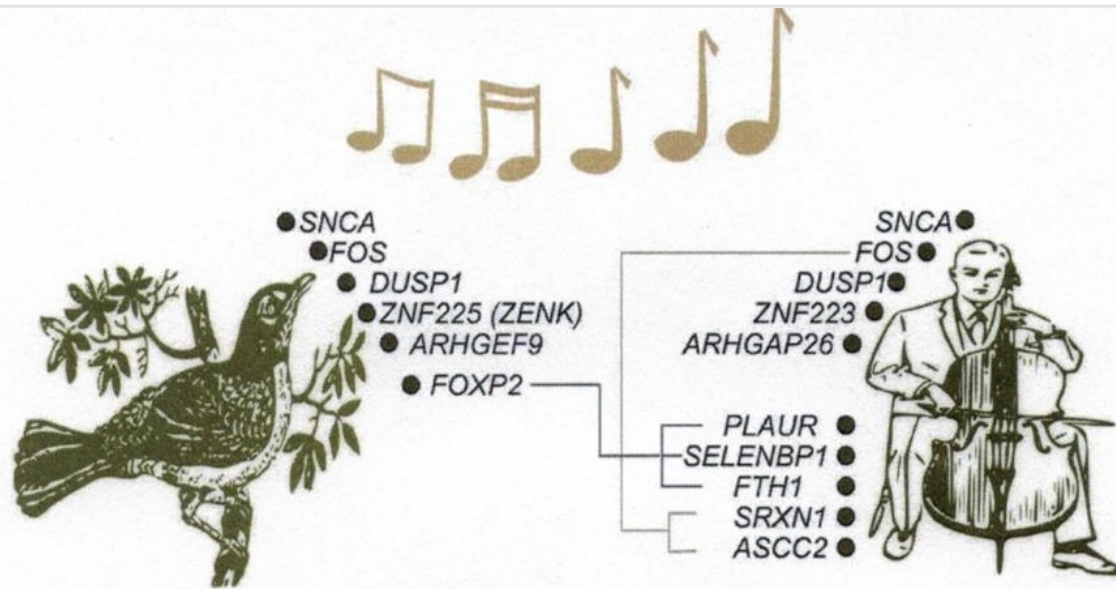


Figure 3 | Evolutionary conservation of music perception/production. The genes up-regulated after music performance such as *SNCA*, *FOS*, and *DUSP1* have been demonstrated to be regulated in the song control system of songbirds^{26,28,47–49} whereas *ZNF223* and *ARHGAP26* have been known to be functionally similar to *ZNF225 (ZENK)* and *ARHGEF9* that are regulated during song perception and production in songbirds^{50,72,73}. The up-regulated genes *SRXN1* and *ASCC2* are the known target genes of *FOS*. The up-regulated genes *PLAUR*, *SELENBP1* and *FTH1* are the known direct target genes of *FOXP2*. *FOXP2* gene has been known to be a very important candidate gene for song and speech development. Reduced activity of *FOXP2* has been known to interfere with dopaminergic modulation of vocal variability, thus impairing song and speech development⁷⁴. The vector graphics of songbird and cello player have been obtained from Openclipart (<https://openclipart.org/>) and modified.

Alzheimerova nemoc (AD)

- Cerebrovaskulární a neuronální dysfunkce, která vede k progresivní ztrátě kognitivních funkcí
 - Tau protein a extracelulární amyloidové plaky složené zejména z A β .
 - A β (38–43 AK) je vedlejší proteolytický produkt amyloidového prekurzorového proteinu (APP).
 - Oligomerní A β (nejmenší jsou dimery) jsou **synaptotoxické**.
 - Časný začátek AD (<1%) je asociován s mutacemi v APP, presenilin 1 (PSEN1) nebo presenilin 2 (PSEN2), které vedou ke zvýšené tvorbě APP.
-

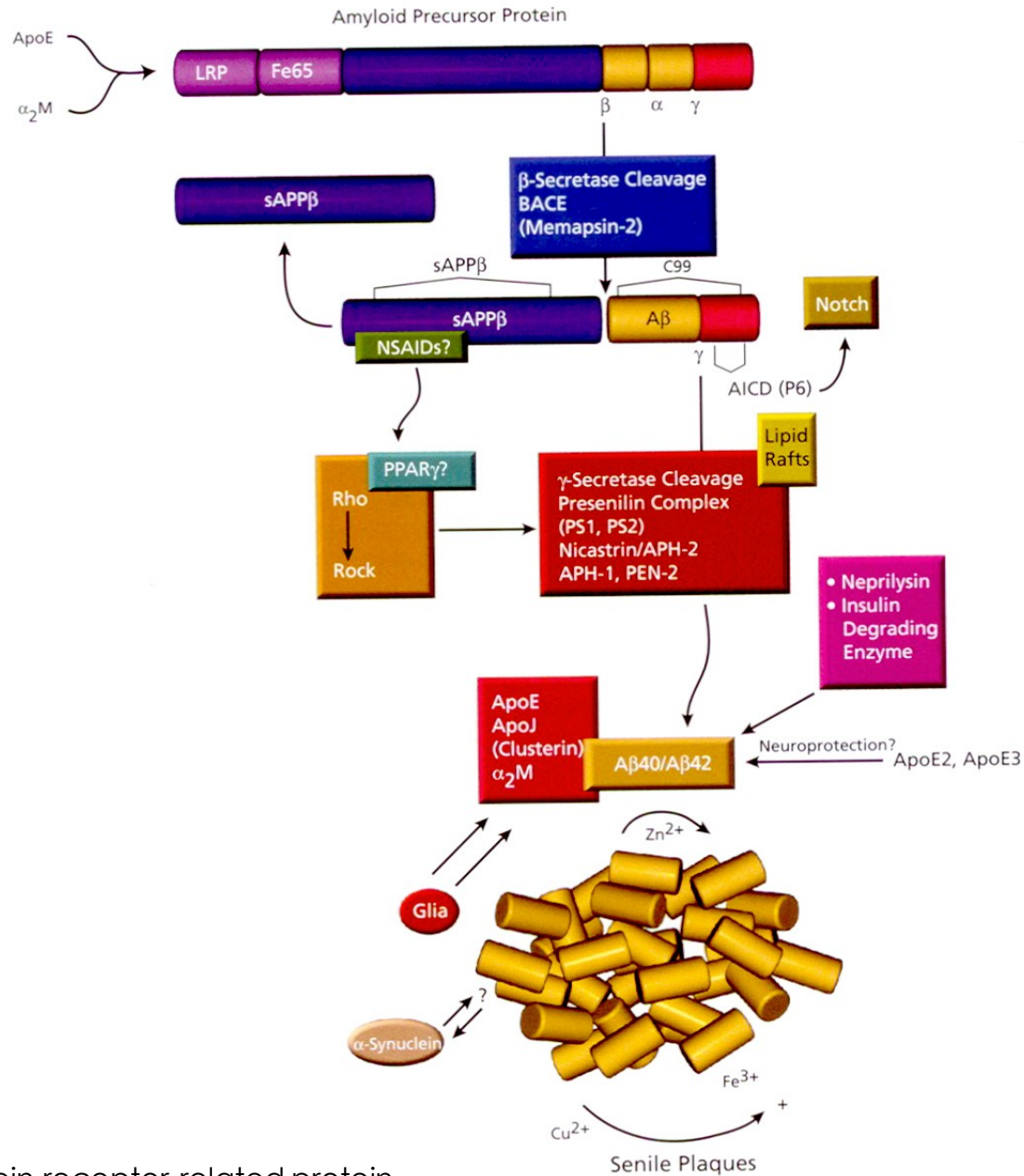
Alzheimerova nemoc

- Je progresivní amyloidóza, která poškozuje vyšší nervové funkce, především ty, které jsou spojeny s konzolidací paměti (hippokampus)
 - Dochází k akumulaci peptidů (42 AK), amyloidu β ($A\beta_{42}$) v extracelulárních senilních plakách, k intraneuronálním inkluzím hyperfosforylovaných tau proteinů v neurofibrilárních změtích a ke ztrátě neuronů a axonů.
-

Amyloid- β -Peptidy

- Amyloid- β (A β) peptidy různé délky vznikají během enzymatického štěpení 120 kDa transmembránového amyloid precursorového proteinu (APP) **3 různými sekretázami**: β -secretázou (BACE-1), γ -secretázou a metaloproteinázou α -secretázou.
 - Tvořené peptidy mají různou tendenci agregovat podle jejich délky a stupně posttranslační oxidace.
 - Amyloidové plaky v mozku pacientů s AD jsou tvořeny zejména karboxyterminálně prolongovanými formami A-peptidáz, jako je A₁₋₄₂.
-

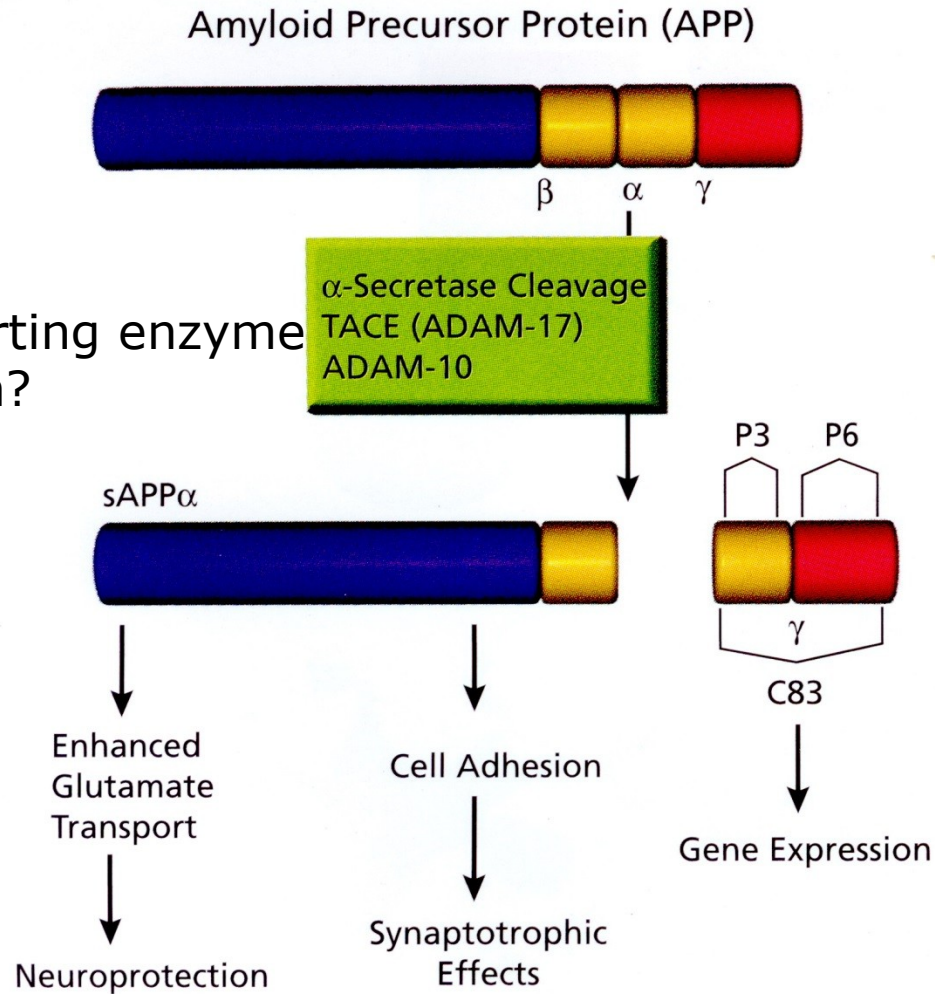
Figure 2. β -Secretase Pathway



LRP=low-density lipoprotein receptor-related protein

Figure 1. α -Secretase Pathway

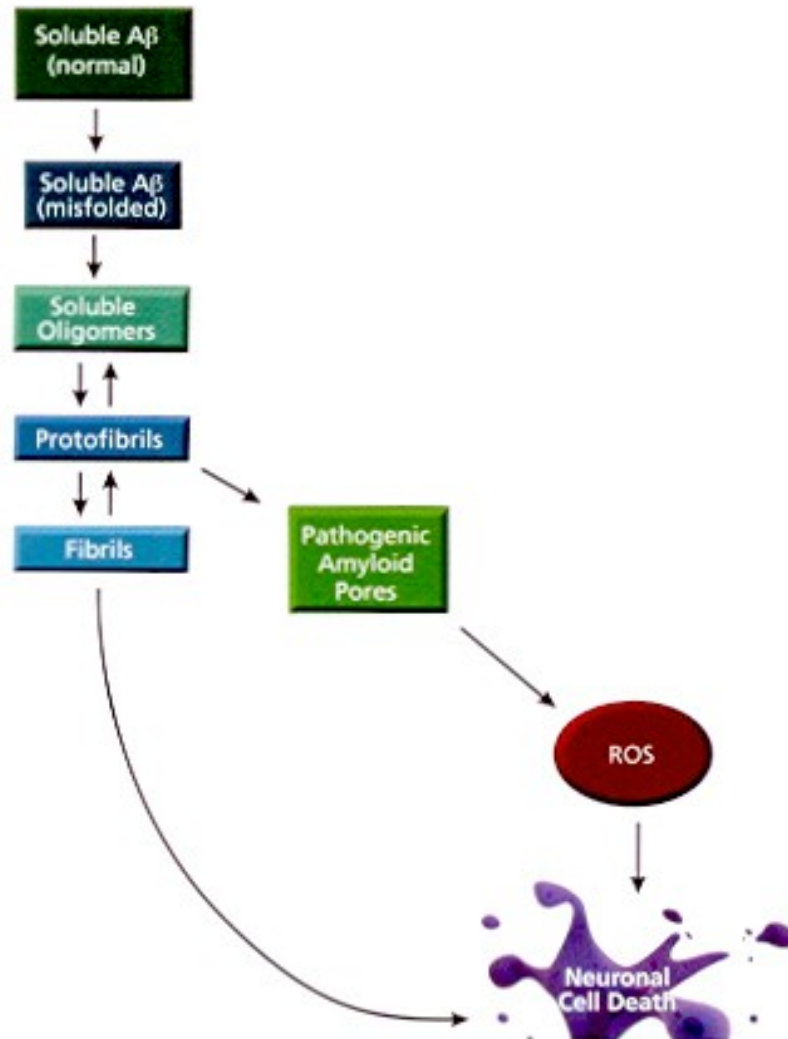
TACE = TNF α converting enzyme
Neuroinflammation?

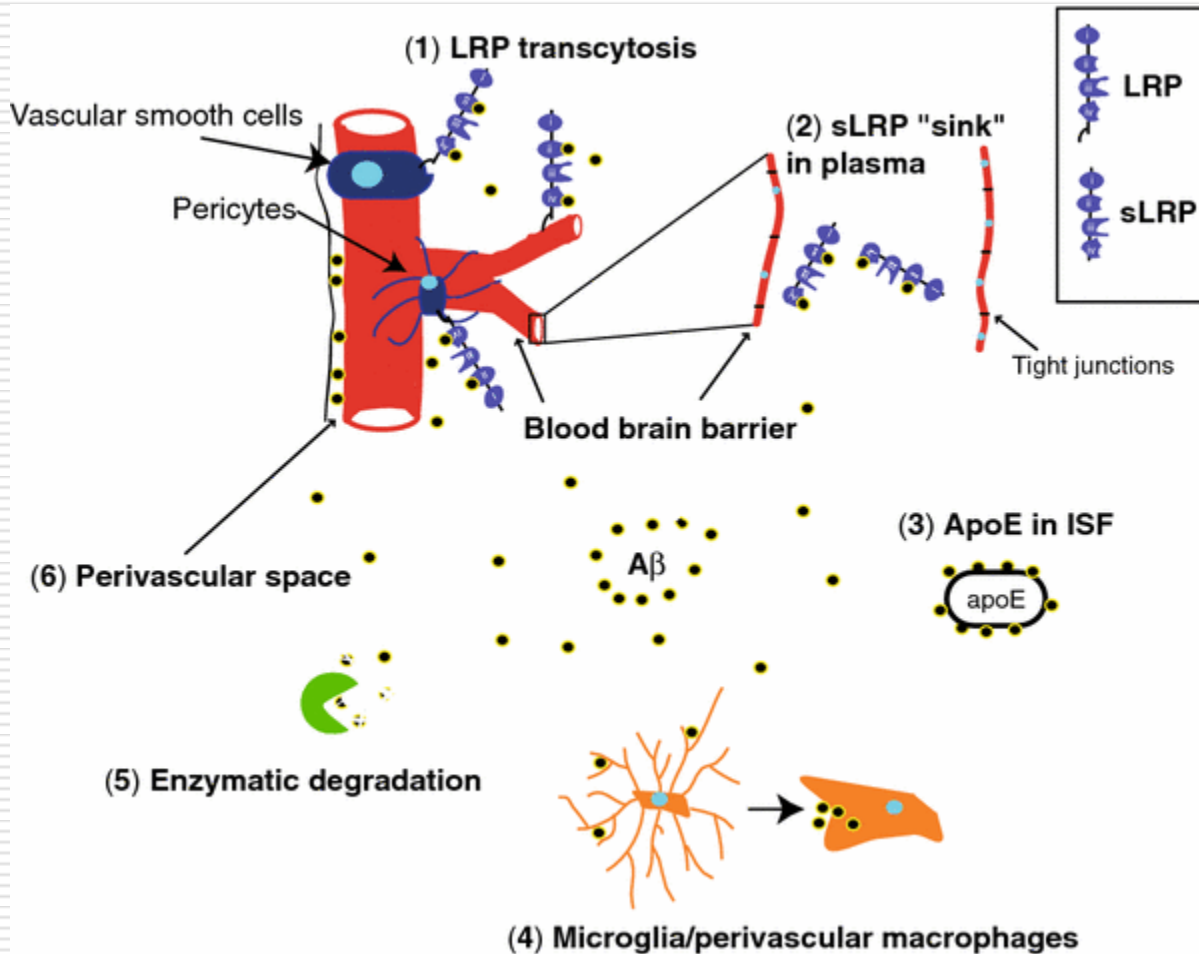


Amyloid- β -Peptidy

- Různě dlouhé amyloid- β ($A\beta$) peptidy vznikají během enzymatického štěpení 120 kDa transmembránového amyloidového prekurzorového proteinu (APP) třemi různými sekretázami β -sekretázou (BACE-1), γ -sekretázou a metaloproteázou α -sekretázou. Vznikající peptidy mají různou tendenci agregovat, což záleží na jejich délce a stupni postranlační oxidace.
 - Amyloidní plaky v mozku pacientů s AD se skládají zejména z karboxyterminálně prodloužených forem $A\beta$ peptidů, jako je $A\beta_{1-42}$.
-

Figure 4. Possible Effects of Soluble A β Oligomers





Clearance Aβ can be realised by several ways:

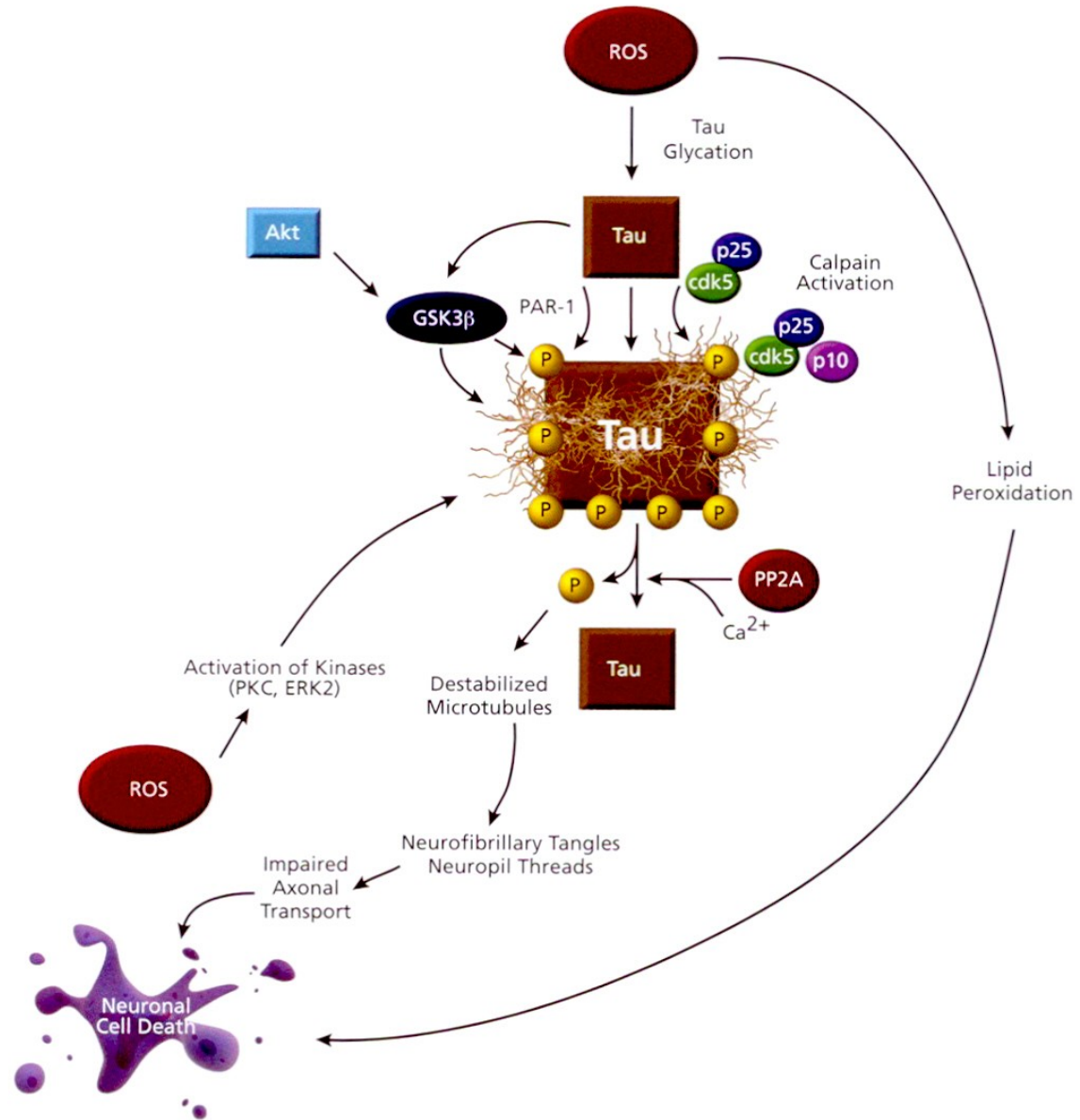
- 1 Transcytosis** controlled by LRP (purple, receptor) through hematoencephalic barrier (red, capillaries) removes Aβ from CSF to blood. This degradation of Aβ in smooth muscle cells in blood vessels and perivascularly decreases Aβ also in extracellular space (blue, cells).
- 2 soluble LRP** (purple, soluble receptor) increases Aβ clearance and decreases levels of free Aβ in circulation
- 3 Aβ chaperones in CSF** as ApoE isoforms can reduce Aβ clearance in dependence of ApoE isoform (apoE4 > apoE3 and/or apoE2)
- 4 clearance Aβ by microglial cells and perivascular brain macrophages** (orange, cells) from brain parenchyma and perivascular spaces,
- 5 direct enzymatic Aβ degradation in the brain** (green, enzymes),
- 6 elimination of Aβ from perivascular spaces by a passive drainage in dependence on pulse arterial flow**
- 7 others?**

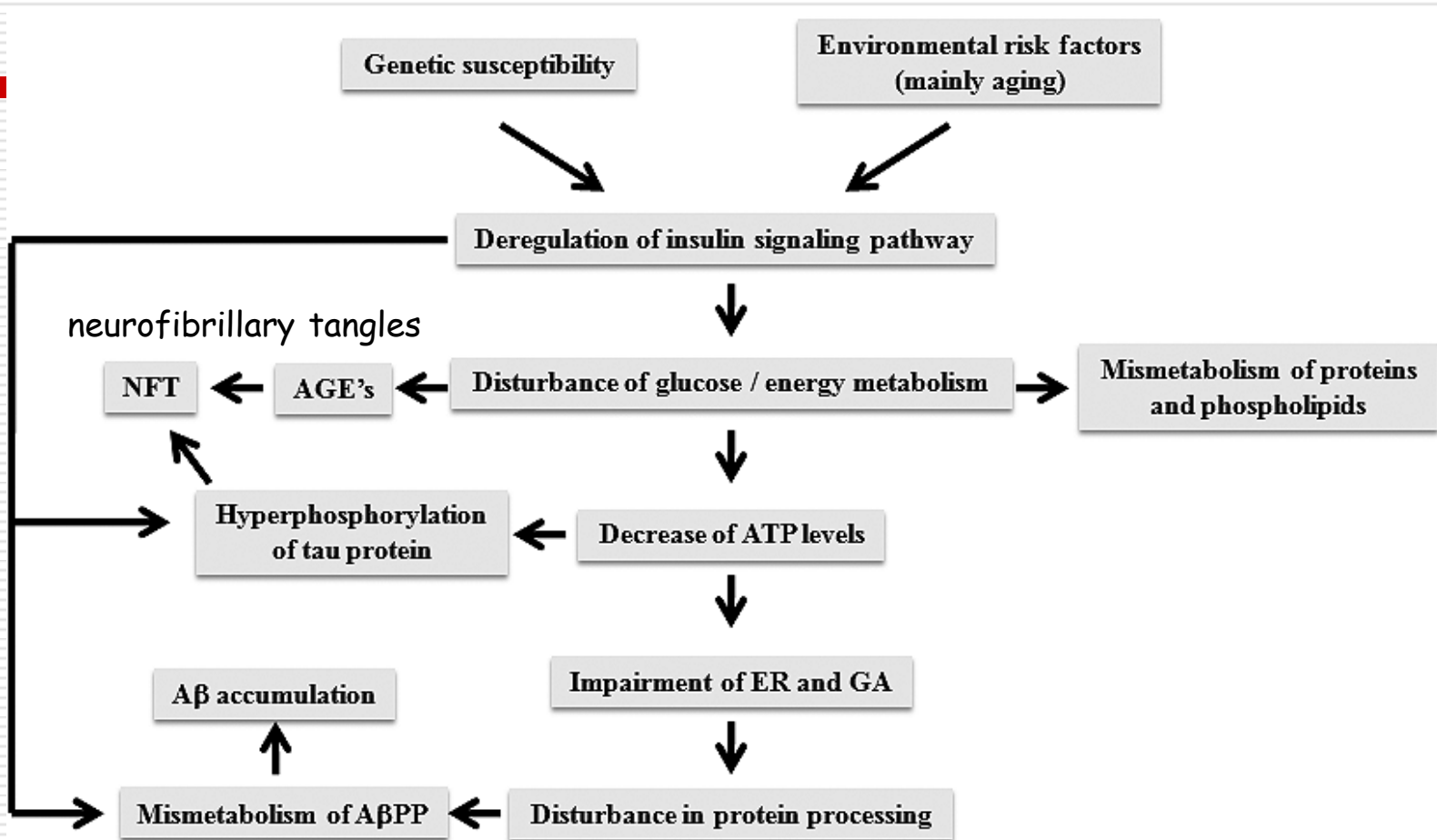
LRP=low-density lipoprotein receptor-related protein

Tau Protein

- ❑ Fosfoprotein tau (68 kDa) je nativně nezavinutý protein spojený s mikrotubuly, který je zodpovědný za stabilizaci mikrotubulů.
 - ❑ Neurofibrilární změť se často nachází u pacientů s AD. Jedná se o proteinová filamenta ve formě stabilních nerozpustných polymerů tohoto tau proteinu. Afinita k mikrotubulům je dána různou mírou fosforylace na 79 možných místech. U nemocí s těmito strukturami je tau protein hyperfosforylován ještě dříve, než dojde k tvorbě změtí.
 - ❑ Hodnota CSF celkového proteinu tau
 - ❑ u pacientů s AD - 300 - 900 pg/mL
 - ❑ u Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (CJD) - 1300 pg/mL
 - ❑ Obecněji jako obecný marker pro ztrátu neuronů
 - ❑ Kvantifikace fosforylace tau proteinu v CSF může pomoci v DD pro AD oproti jiným neurodegenerativním nemocem.
-

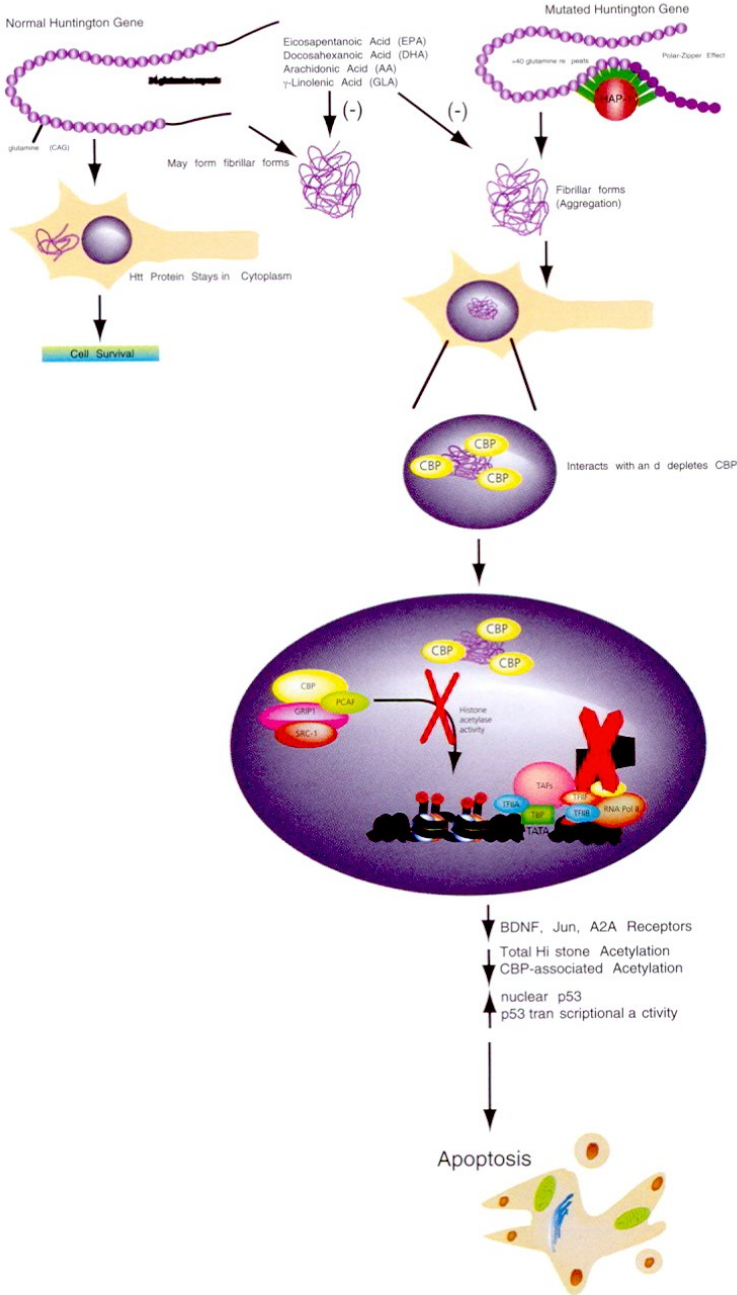
Figure 3. Tau Pathways





■ ER – endoplasmatické retikulum; GA – Golgiho aparát

Figure 8. Huntington's Disease Pathway



Huntingtonova nemoc

Normální stav

DNA

ATGCAGGTGACCTCAGTG

TACGTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

Mutace typu trinukleotidové expanze

DNA

ATG(CAGCAGCAG)₂₀CAGGTGACCTCAGTG

TAC(GTCGTCGTC)₂₀GTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUG (CAGCAGCAG)₂₀CAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-(Gln-Gln-Gln)₂₀Gln-Val-Thr-Ser-Val

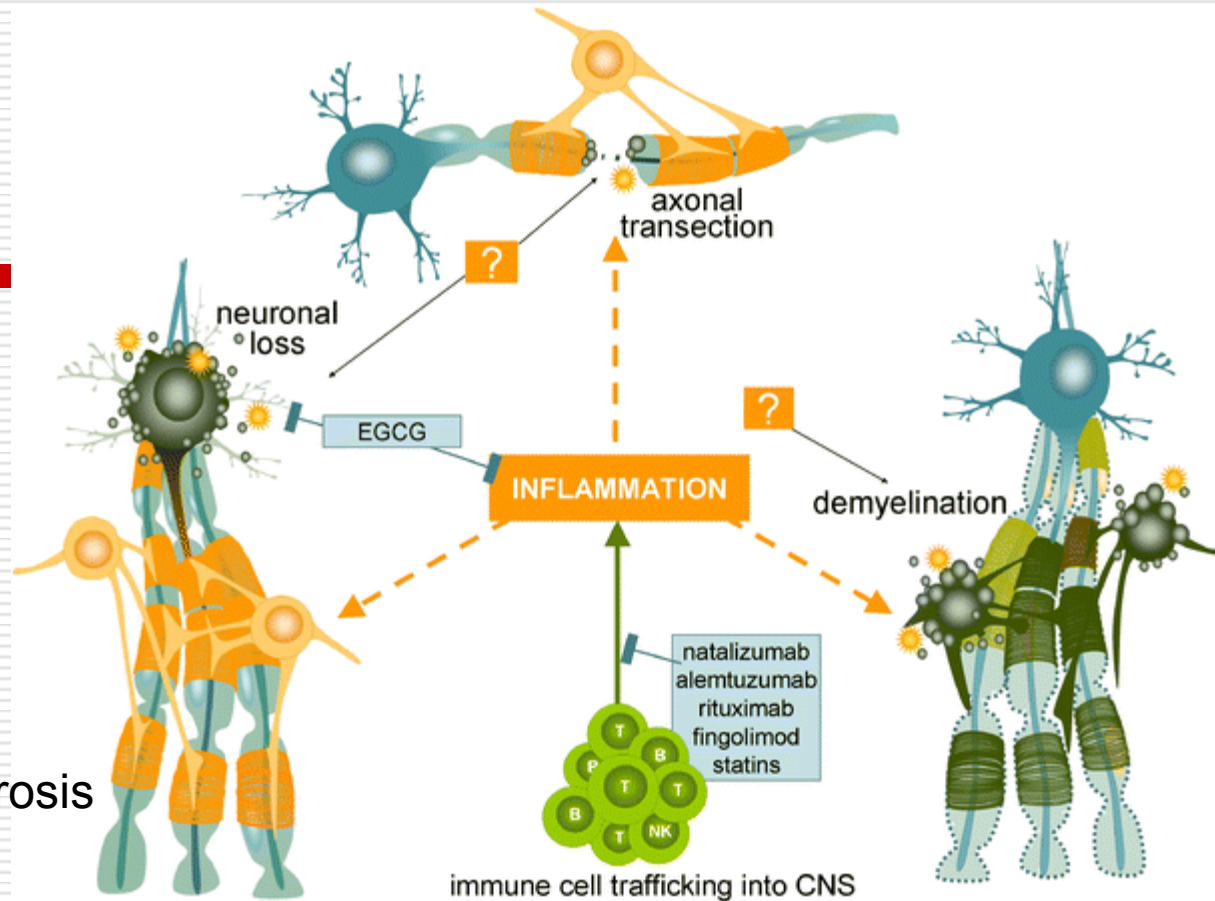
ALS

- ❑ **Amyotrofická laterální skleróza**
 - ❑ Progresivní, fatální onemocnění se selektivní ztrátou horních i dolních motoneuronů
 - ❑ Končetinová a obličejová motorická slabost, atrofie, spasticita, smrt.
 - ❑ Prevalence 4–6 na 100 000 osob.
 - ❑ Sporadická (sALS)
 - ❑ Familiární forma (fALS).
 - ❑ Mutace v genu pro Cu/Zn SOD1..
 - ❑ Výsledek komplexní neurotoxické kaskády, která zahrnuje abnormální agregaci proteinů, dysfunkci proteosomu, defekty axonálního transportu, oxidativní poškození, mitochondriální defekty, poruchy homeostázy kalcia, aktivaci apoptozy.
-

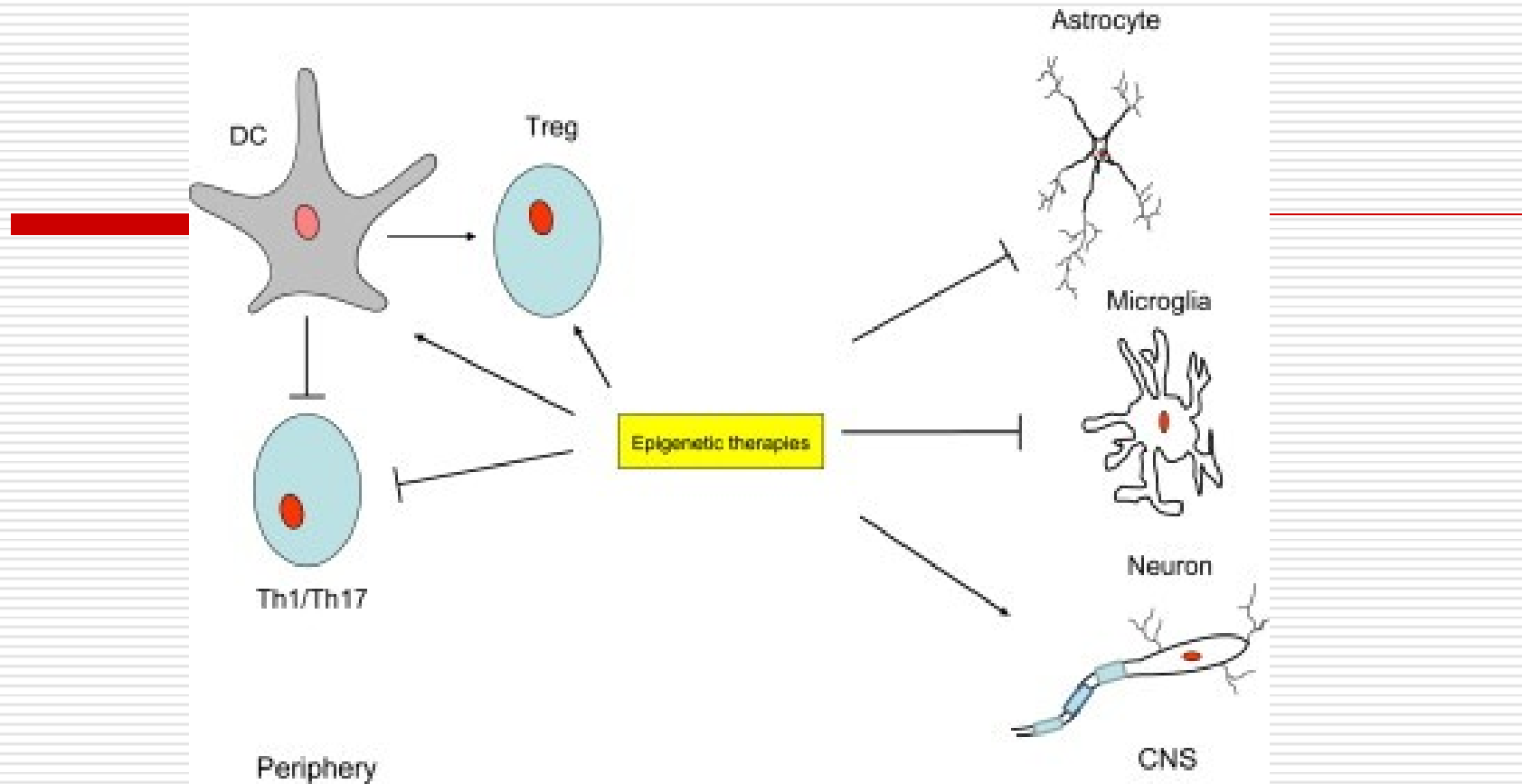
Sclerosis multiplex

- ❑ Nejčastější zánětlivé onemocnění CNS
 - ❑ Přítomnost fokálních T buněk, makrofágových infiltrátů, demyelinizace a axonální ztráta.
 - ❑ Dvě základní formy:
 - ❑ Relabující remitentní, 90%, hlavně ženy (2:1)
 - ❑ Primární progresivní
 - ❑ CD4+ autoreaktivní T buňky.
 - ❑ HLA-DR15 haplotyp u Kavkazanů (DRB1 1501, DRB5 0101, DQA1 0102, DQB1 0602) nese nejsilnější genetické riziko.
-

Multiple sclerosis



Current understanding of the pathogenesis of MS and potential therapeutic targets. Neuroinflammation has been classically described as the starting point in the pathology of MS. Myelin-specific T cells are believed to orchestrate the autoimmune attack that leads to oligodendrocyte damage and demyelination. Another hallmark of MS, however, is neuronal damage involving both axonal and neuronal loss. Demyelination, axonal transection, and neuronal loss are partly mediated by inflammation but might also occur independently of inflammatory activity. This current understanding of MS pathology impacts directly on therapy development. Ideally, patients need therapies that target both the process of inflammation and the process of neurodegeneration.



Therapeutic potential of inhibitors of epigenetic processes in the treatment of multiple sclerosis.

Epigenetic drugs such as histone deacetylase inhibitors, lysine acetyltransferase inhibitors or DNA demethylating drugs have the capacity to rescue the distorted epigenetic processes that affect the expression of genes in MS. In this way these drugs mediate peripheral immunosuppressive activities either through skewing of dendritic cell function, or directly by inhibiting the activities of Th1/Th17 cells or by promoting the activities of Tregs. At the same these drugs may also exhibit neuroprotective properties or interfere in disease-associated pathogenic processes in astrocytes or microglia.

Děkuji vám za pozornost

