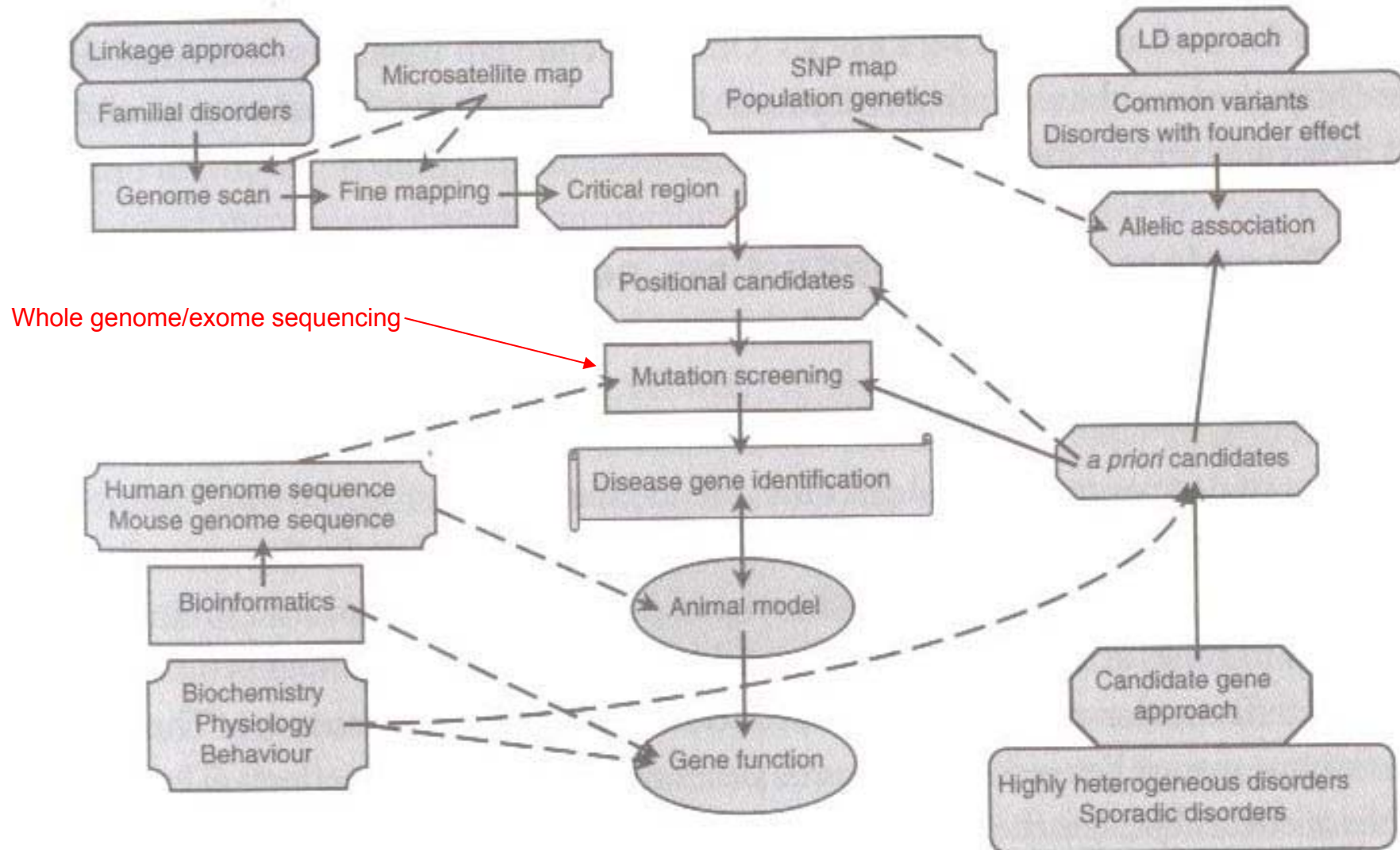


Choroby NS

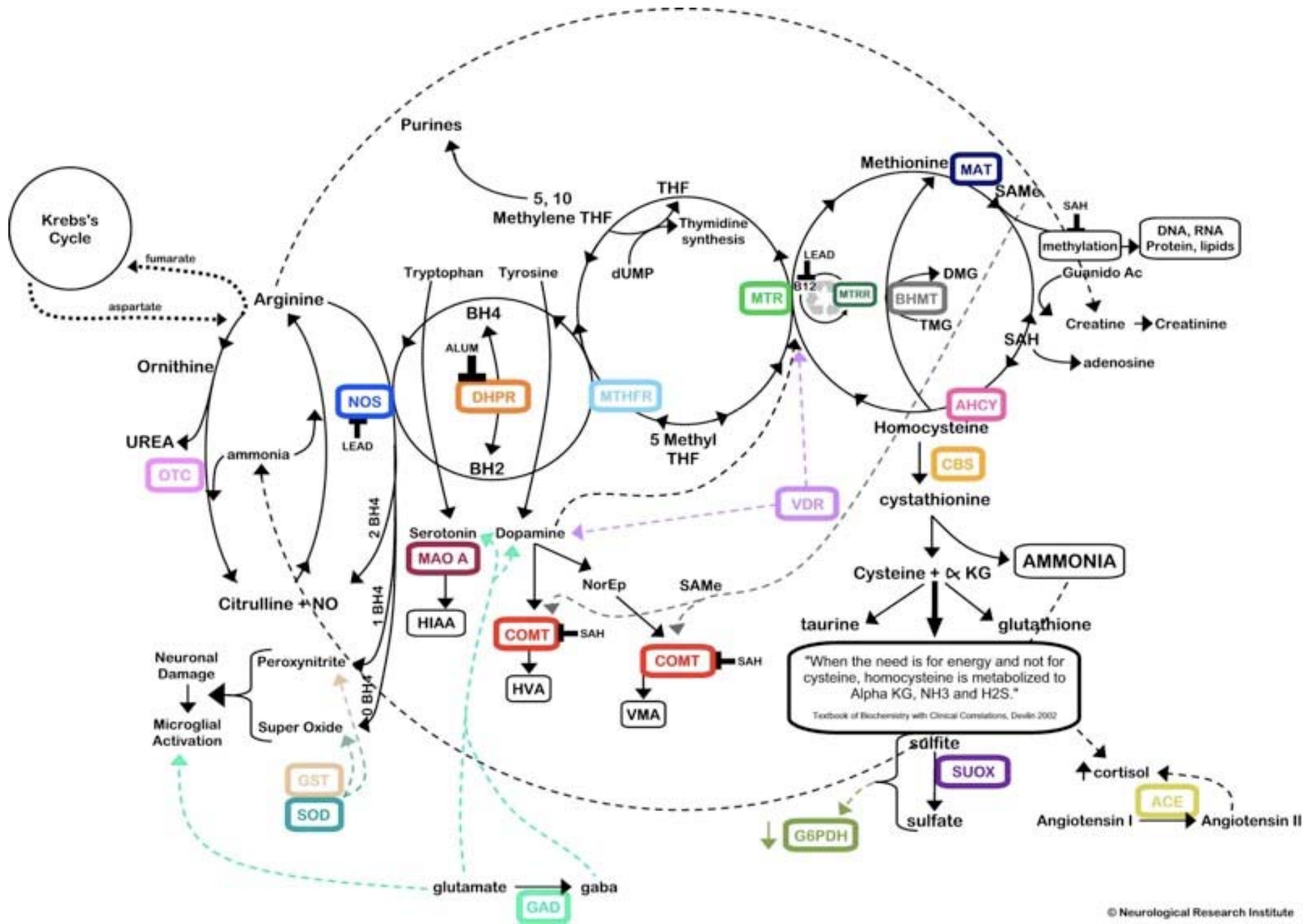
Je více než 5000 genetických chorob jež postihují i NS

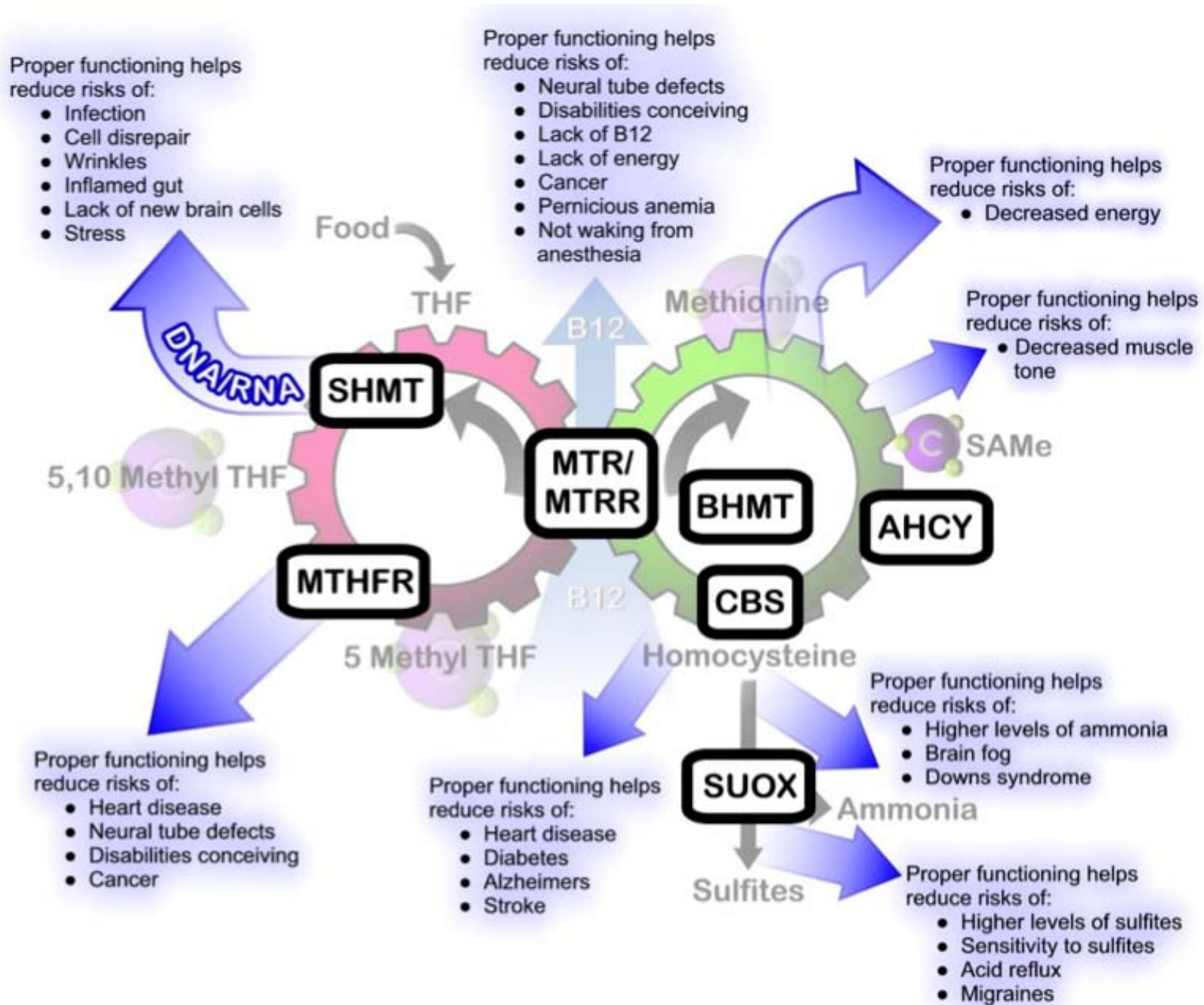


Poruchy vývoje NS

čím dříve se gen zapojuje do vývoje NS – tím vážnější důsledky jeho mutací

- Defekty neurální trubice (NTD) – malformace mozku a míchy
 - rozštěpové vady – anencefalie, spina bifida (rozštěp páteře)
 - role metabolismu folátu a methioninu
- MTHFR – běžný polymorfismus 665C/T (A222V)
 - enzym termolabilní s T alelou (TT genotyp – zvýšené riziko spina bifida)
 - zvýšená dávka folátu (kyselina listová) těhotné ženě – prevence
 - metabolismus folátu (vitamín B9, B12), homocystein → methionin
 - mutace v MTHFR – deficiencie – mikrocephalie, psychomotor retardace
- i další geny v této biochem. dráze asociovány s NTD – MTR (methionine synthase)
methionine synthase reductase (MTRR)
- vliv genotypu matky i plodu





Poruchy vývoje NS

BCH – benigní hereditární chorea

- porucha vývoje bazálních ganglií – porucha pohybu (připomíná Huntingtona)
- dominantní dědičnost
- mutace TF TITF1 (thyroid TF 1)

Septo-optická dysplazie (SOD) – recesivní dědičnost

- porucha vývoje středního mozku, hypofýzy
- porucha vývoje očního nervu
- TF HESX1 – homeodoména
 - mutace v DNA-vazebné doméně
- heterozygoti – různá míra penetrance

Holoprosencefalie (HPE) - je nevytvoření či neúplné oddělení jedné hemisféry mozku

- mutace 6 genů – např. sonic hedgehog SHH
 - pravděpodobně nutná mutace více z nich
- porucha TGFbeta signální dráhy

Poruchy vývoje NS

Table 15.1 Disorders of early neurogenesis, CNS patterning and neuronal migration

Disorder type	Disorder	Symbol	OMIM	Gene(s)	Symbol	Location
Neural-tube defects	Neural-tube defect, folate-sensitive	NTDFS	601634	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	<i>MTHFR</i>	1p36.3
				5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase	<i>MTHFD1</i>	14q24
Brain morphogenesis	Holoprosencephaly	HPE2	157170	Sine oculis homeobox gene homologue 3	<i>SIX3</i>	2p21
		HPE3	142945	Sonic hedgehog	<i>SHH</i>	7q36
		HPE4	142946	TG interacting factor	<i>TGIF</i>	18p11.3
		HPE5	603073	Zinc finger protein of cerebellum 2	<i>ZIC2</i>	13q32
		HPE7	601309	Patched, Drosophila, homologue of	<i>PTCH</i>	9q22.3
	Forebrain midline defects		187395	Teratocarcinoma-derived growth factor 1	<i>TDGF1</i>	3p23-p21
	Smith–Lemli–Opitz syndrome	SLOS	270400	7-dehydrocholesterol reductase (7-DHCR)	<i>DHCR7</i>	11q12-q13
	Chorea, hereditary benign	BCH	118700	Thyroid transcription factor 1	<i>TITF1</i>	14q13
	Septo-optic dysplasia	SOD	182230	Homeobox gene expressed in ES cells	<i>HESX1</i>	3p21.2-p21.1
	Sanjad–Sakati syndrome and autosomal recessive Kenney–Caffey syndrome	HRD/AR-KCS	241410 244460	Tubulin-specific chaperone E	<i>TBCE</i>	1q43-q44
Aniridia, type II	AN2	106210	Paired and homeodomain protein 6	<i>PAX6</i>	11p13	
Schizencephaly		269160	Empty spiracles homeobox gene homologue 2	<i>EMX2</i>	10q26.1	

Poruchy proliferace progenitorů

Primární autozomálně recesivní mikrocefalie (MCPH)

- mutace mikrocefalinu (MCPH1) – vysoká exprese ve vývoji předního mozku
 - stimulace proliferace progenitorů
 - mutace – méně kortikálních neuronů
 - regulace buněčného cyklu a DNA reparace

Amish microcephaly (MCPHA) – porucha funkce mitochondrií

- gen SLC25A19 – transport dNTP

Poruchy migrace neuronů

Kallmanův syndrom – mutace ECM proteinu anosminu a FGFR1 genu

- ztráta čichu (anosmie), barvoslepost, hluchota
- porucha vývoje čichového laloku
- KAL1 – X chr – častější u mužů

Celá řada chorob vedoucích k lissencefalii – absence některých struktur v šedé kůře mozkové

gen LIS1 – interakce s dyneinem a mikrotubuly

DCX gen (doublecortin) – protein asociovaný s mikrotubuly

- regulace stability a tvorby svazků (bundling)
- exprese výhradně v NS (marker neuronů)

FLNA (filamin) – organizace aktinové sítě

RELN (reelin) – sekrece Cajal-Retzius neurony – nejsvrchnější vrstva kůry

- vazba na apoE a VLDLR membrán migrujících neuronů
(signál pro migraci)

Poruchy vývoje NS

Growth/proliferation/ progenitor apoptosis	Microcephaly, primary, autosomal recessive	MCPH1 MCPH5	251200	Microcephalin Abnormal spindle, microcephaly-associated	<i>MCPH1</i> <i>ASPM</i>	8p23 1q31
	Amish microcephaly	MCPHA	607196	Deoxynucleotide carrier	<i>SLC25A19</i>	17q25
	Opitz syndrome	OS	300000	Midline-1	<i>MID1</i>	Xp22.3
	Hoyeraal–Hreidarsson syndrome	HHS	300240	Dyskerin	<i>DKC1</i>	Xq28
Neuronal migration	Kallman syndrome	KAL1 KAL2	308700 147950	Anosmin-1 Fibroblast growth factor receptor 1	<i>KAL1</i> <i>FGFR1</i>	Xp22.3 8p11.2-p11.1
	Hirschsprung disease	HSCR	235730	Smad interacting protein-1	<i>SMADIP1</i>	2q22
	Miller–Dieker lissencephaly/ Lissencephaly 1 [Subcortical band heterotopia]	MDS LIS1 [SBH]	247200 and 607432	Platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, α subunit	<i>PAFAH1B1</i> [<i>LIS1</i>]	17p13.3
	Lissencephaly, X-linked, with ambiguous genitalia	XLAG	300215	Aristaless homologue, X chr.	<i>ARX</i>	Xp22.13
	Lissencephaly, X-linked	LISX	300067	Doublecortin	<i>DCX</i>	Xq22.3-q23
	Lissencephaly syndrome, Norman–Roberts type [Lissencephaly with cerebellar hypoplasia]	LCH	257320	Reelin	<i>RELN</i>	7q22
	Periventricular heterotopia	PH	300049	Filamin A	<i>FLNA</i>	Xq28
	Walker–Warburg syndrome	WWS	236670	Protein O-mannosyltransferase 1	<i>POMT1</i>	9q34.1
	Fukuyama congenital muscular dystrophy	FCMD	253800	Fukutin	<i>FCMD</i>	9q31
	Muscle–eye–brain disease	MEB	253280	Protein O-mannose β -1,2-N- acetylglucosaminyltransferase	<i>POMGNT1</i>	1p34-p33

Names and symbols for disorders are taken from the OMIM entry describing them. Names enclosed in [] are not used in OMIM.

Poruchy diferenciacie a maturace neuronů

Chybějící neurony v CNS – poruchy migrace

- smrt neuronů

Rettův syndrom – redukce postnatálního růstu mozku, při narození normální

- normální vývoj do 6-18 měsíce života – pak stagnace až regrese vývoje
- ztráta komunikačních dovedností, poruchy pohybu rukou, záchvaty, poruchy dechu
- mutace MECP2 – regulace chromatinu a modifikace histonů
- i další geny - CDKL5, FOXP1, NTNG1 ...
- skoro výhradně u žen – po Down-syndromu nejčastější syndrom s mentální retardací u žen
- muži většinou umírají během embryonálního vývoje nebo brzy po narození
- porucha maturace neuronů (méně větvené dendrity, menší objem mozku ...)
- patří do autism spectrum disorders

ASD – Rett syndrom, Asperger syndrom, Heller syndrom, autismus

Autism spectrum disorders

ASD – komplexní a multifaktoriální, heterogenní skupina onemocnění

- poruchy komunikace, socializace, opakování a stereotypy v chování

patogeneze – několik teorií – kombinace rizikových faktorů (genetické + environmentální)

- obecně **poruchy v organizaci neuronů v prefrontálním kortexu** – poznávání lidí, ...
- poruchy propojení, tvorby synapsí, jejich maturace, migrace, proliferace, diferenciace
- porucha tvorby neuronové sítě - porucha funkcí amygdaly – sociální interakce (neradi tělesný kontakt)
- poškození amygdaly u opic po narození - pohybové stereotypy, chybí oční kontakt
- sociální izolace
- porucha maturace neuronů, snížená konektivita (corpus calosum, frontal cortex)
- porucha myelinizace bílé hmoty
- strukturní změny v mozku, změny na funkční MRI

autismus

- vysoká heritabilita, častěji u mužů
- řada cytogenetických abnormalit spojených s autismem (syndrom fragilního X ...)
- vzácně i monogenní formy – NLGN3 a NLGN4 – neuroliginy – X. chr. (muži)
 - neurexiny – interakce s neuroliginy
 - neuroliginy – adhezivní molekuly především na povrchu dendritů
 - zprostředkování kontaktů mezi pre a post-synaptickým neuronem

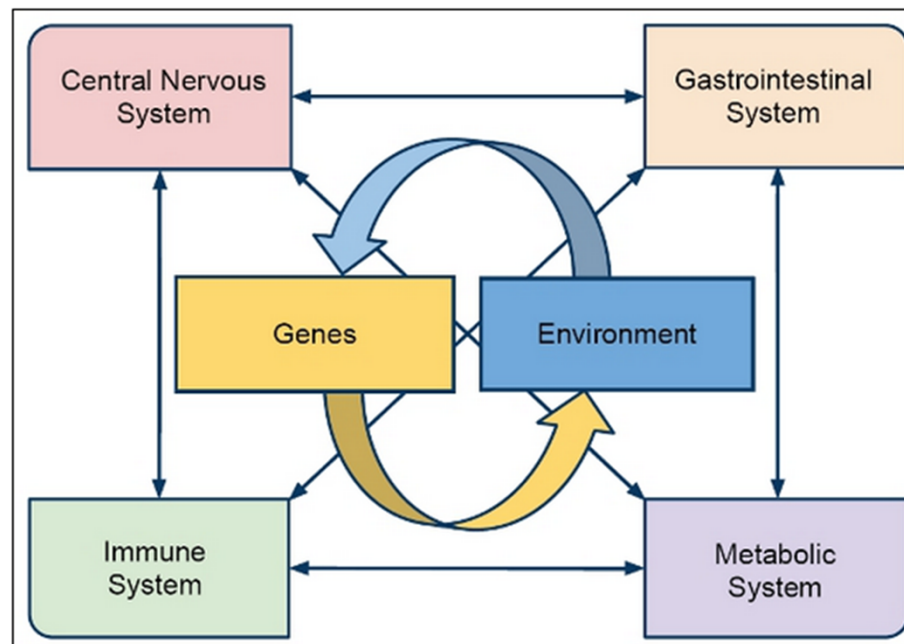
Asociace (ale poměrně slabé a často nepotvrzené v dalších studiích)

- geny důležité pro maturaci synapsí – neuroliginy, FMR1, kadheriny, SHANK proteiny (celá řada PSD proteinů)
- ale i mutace v receptorech a transportérech pro neurotransmitery, ...
- u 1/4 autistů – zvýšená hladina serotoninu (serotonin důležitý ve vývoji mozku – kauzalita s ASD??)
- častá mitochondriální dysfunkce, i mutace mtDNA genů, UPS geny
- polymorfismy – reelin, serotonin transporter SLC6A4
- etiologie stále nejasná – vysoká prevalence gastrointestinálních problémů
 - poruchy imunity

- Rizikové faktory ASD – věk rodičů, léky během těhotenství, těhotenský diabetes
- počet těhotenství, nízká porodní váha, obezita matky
 - infekce během těhotenství → období těhotenství (zima ↑ riziko)
 - environmentální faktory (těžké kovy, ovzduší, pesticidy, ...)
 - výživa matky (minerály, vitamíny, folát, ...)

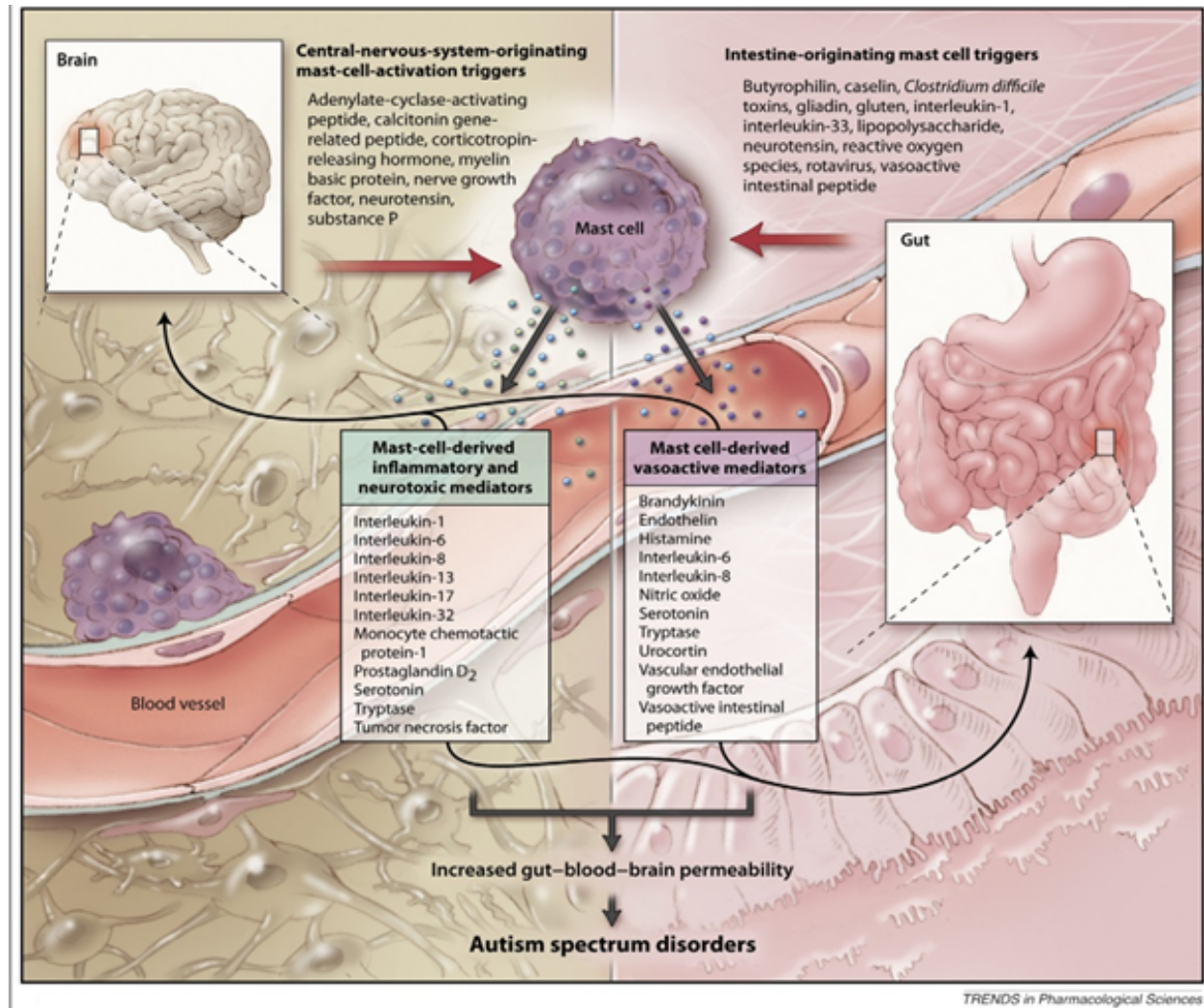
fMRI – identifikace řady regionů v mozku – různá aktivita při různých typech testů
u osob s ASD oproti zdravým jedincům

i epigenetická dysregulace u ASD



Poruchy imunity:

- vyšší riziko u matek s autoimunitní chorobou v těhotenství
- změněné hladiny protilátek
- protilátky proti fetálním proteinům
- asociace s hladinou prozánětlivých cytokinů
- vyšší riziko u matek s infekcemi během těhotenství



Terapie (spíše modulace chování, psychického stavu)

- farmakoterapie – deprese
 - úzkost
 - agresivita, podrážděnost
 - nepozornost
 - nespavost
 - impulsivita

- různé příklady psychoterapie/sociální terapie – v rodinách, školách ...
 - jak správně přistupovat k autistům

Poruchy diferenciace a maturace neuronů

Celá řada monogenních forem mentální retardace – často vázané na X chr.

- porucha maturace neuronů
- porucha funkce neuronů

- mutace genů pro transport váčků

uvolňování neurotransmiterů
signální transdukci ...

Disorder category	Disorder type	Disorder	Symbol	OMIM	Gene(s)	Symbol	Location	
X-linked mental retardation (XLMR)	Syndromic	Autism, X-linked		300425	Neurologin 3 Neurologin 4	<i>NLGN3</i> <i>NLGN4</i>	Xq13 Xp22.3	
		Rett syndrome	RTT	312750	Methyl-CpG-binding protein-2	<i>MECP2</i>	Xq28	
		X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability and MRX54	XMESID and MRX54	300382	Aristaless homologue, X chr.	<i>ARX</i>	Xp22.13	
			Mental retardation, aphasia, shuffling gait, and adducted thumbs [MASA syndrome] [CRASH syndrome]	MASA and CRASH	303350	L1 cell adhesion molecule	<i>L1CAM</i>	Xq28
			X-linked mental retardation with epilepsy, rostral ventricular enlargement and cerebellar hypoplasia	MRX60	300127	Oligophrenin 1	<i>OPHN1</i>	Xq12
	Non-syndromic	X-linked, non-specific mental retardation		MRX41, MRX48	300104	Rab GDP-dissociation inhibitor α ; α -GDI	<i>GDI1</i>	Xq28
				MRX34	300426	IL1 receptor accessory protein-like	<i>IL1RAPL</i>	Xp22.1-p21.3
				MRX30	300142	p21-activated kinase 3 [oligophrenin 3]	<i>PAK3</i> [<i>OPN3</i>]	Xq22

Poruchy diferenciace a maturace neuronů

Mutace genů pro enzymy – syntéza molekul plazmatické membrány neuronů

- glykolipidů, glykoproteinů
- poruchy glykosylace

Disease	Amino acid	Enzyme defect	Symptom
Arginosuccinic aciduria	Arginine	Arginosuccinase	Severe mental retardation, abnormal EEG
Cystathioninuria	Methionine	Cystathioninase	Mental retardation
Histidinaemia	Histidine	Histidase	Mental retardation
Homocystinuria	Methionine	Cystathionine synthetase	Lens dislocations, osteoporosis, mental retardation
Hyperammonaemia	Ornithine	Ornithine transcarbamylase, arginosuccinase	Nausea, vomiting, mental retardation
Maple syrup urine disease (MSUD)	Leucine Isoleucine Valine	Oxidative decarboxylases	Seizures, death in infancy
Phenylketonuria	Phenylalanine	Phenylalanine hydroxylase co-factors	Severe mental defects
Tyrosinaemia	Tyrosine	Tyrosine transaminase	Mental retardation

- syntéza neurotransmiterů – Segawa syndrom – syntéza dopaminu

- mutace tyrozin-hydroxylázy

- maturace dopamin. neuronů závislá na tvorbě dopaminu

- podobně jako u Parkinsona

- defekty substantia nigra

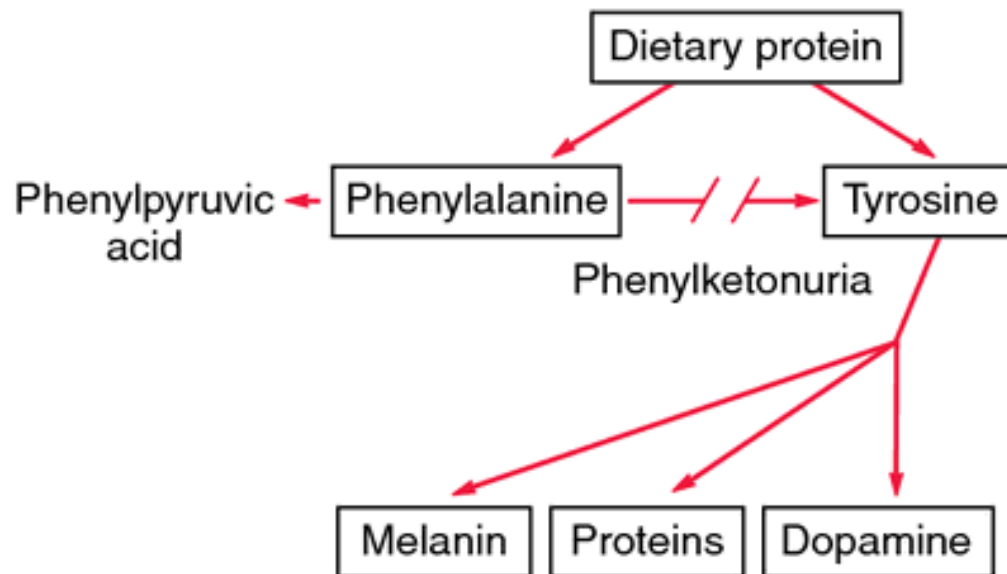
Poruchy diferenciace a maturace neuronů

Mutace genů pro enzymy

Fenylketonurie – porucha přeměny fenylalaninu na tyrozin

- defektní fenylalanin hydroxyláza
- mentální retardace

- akumulace fenylpyruvátů v mozku – porucha oxidace v mitoch.
- defekty v myelinizaci mozku
- porucha syntézy katecholaminů



Disorder category	Disorder type	Disorder	Symbol	OMIM	Gene(s)	Symbol	Location
			MRX46	300346	Rac/Cdc42 guanine exchange factor 6	<i>ARHGEF6</i>	Xq26
			MRX	300096	Tetraspanin	<i>TM4SF2</i>	Xp11.4
			MRX	300034	Angiotensin II receptor 2	<i>AGTR2</i>	Xq22-q23
			MRX63	300387	Fatty acid CoA ligase, long chain 4	<i>FACL4</i>	Xq22.3
Disorders of glycosylation	Congenital disorder of lipid-linked oligosaccharide assembly and transfer	Disorders of N-glycan assembly	CDGIa	212065	Phosphomannomutase 2	<i>PMM2</i>	16p13.3-p13.2
			CDGIc	603147	ALG6*, <i>S. cerevisiae</i> , homologue of	<i>ALG6</i>	1p22.3
			CDGId	601110	ALG3, <i>S. cerevisiae</i> , homologue of	<i>ALG3</i>	3
			CDGIe	603503	Dolichyl-phosphate mannosyltransferase 1, catalytic subunit	<i>DPM1</i>	20q13.1
			CDGI f	604041	Mannose-P-dolichol utilization defect 1	<i>MPDU1</i>	17p13.1-p12
			CDGIg	607143	ALG12, <i>S. cerevisiae</i> , homologue of	<i>ALG12</i>	22
		Disorders of N-glycan processing	CDGI Ia	212066	GlcNAc-transferase II	<i>MGAT2</i>	14q21
			CDGI Ib	606056	Glucosidase I	<i>GCS1</i>	2p12-p13
			CDGI Id	607091	β -1,4-galactosyltransferase	<i>B4GALT</i>	9p13

Disorder category	Disorder type	Disorder	Symbol	OMIM	Gene(s)	Symbol	Location
		Disorders of <i>N</i> - and <i>O</i> -glycan processing	CDGIIc	266265	GDP-fucose transporter1	<i>FUCT1</i>	11
Other disorders		Smith–Magenis syndrome	SMS	182290	Retinoic acid induced 1	<i>RAI1</i>	17p11.2
		Fibrosis of extraocular muscles, congenital 2	FEOM2	602078	Aristaless homeobox, <i>Drosophila</i> , homologue of	<i>ARIX</i>	11q13.3-q13.4
		Mental retardation, autosomal recessive		249500	Neurotrypsin	<i>PRSS12</i>	4q24-q25
		Dyggve–Melchior–Clausen dysplasia	DMC	223800		<i>FLJ90130</i>	18q12-q21.1
		Agenesis of the corpus callosum, with neuronopathy	ACCPN	218000	Solute carrier family 12, member 6 [K ⁺ –Cl [–] cotransporter, KCC3]	<i>SLC12A6</i>	15q13-q14
		Segawa syndrome, autosomal recessive [Dopa-responsive dystonia, autosomal recessive]		605407	Tyrosine hydroxylase	<i>TH</i>	11p15.5
		Segawa syndrome, autosomal dominant/ Dystonia, progressive, with diurnal variation [Dopa-responsive dystonia, autosomal dominant]	DRD	128230	GTP cyclohydrolase I	<i>GCH1</i>	14q22.1-q22.2
		Specific language impairment	SLI	602081	Forkhead box P2	<i>FOXP2</i>	7q31
		Mucopolipidosis type IV	MLIV	252650	Mucopolipin 1	<i>MCOLN1</i>	19p13.3-p13.2
		Griscelli syndrome, type 1	GS1	214450	Myosin VA	<i>MYO5A</i>	15q21

Poruchy funkce neuronů

Channelopathies (poruchy iontových kanálů)

- více než 400 iontových kanálů
- specifické i společné znaky těchto chorob
- Společné znaky – epizodické, vracející se – záchvaty (epilepsie ...), migrény, ataxie
 - monogenní choroby často společné znaky s multifaktoriálními (př. různé formy epilepsií)
 - většinou dominantní dědičnost

- Ale -
- různé mutace v jednom genu různé formy choroby
 - stejná choroba mutacemi v různých genech (členové genové rodiny)

Poruchy funkce neuronů

Syndrom fragilního X

- X chr. vázaná mentální retardace
- expanze CGG 5'-UTR FMR1 genu
- polymorfní délka repetice – normálně 7-60
 - premutace 60-230 (55-200)
 - mutace 230-1300 (více než 200)
- FMR protein – fce - transport mRNAs z jádra do ribozomů v dendritech
 - regulace translace (i v dendritech)
 - synaptická plasticita
 - jeho chybění – změny délky a hustoty dendritických výběžků neuronů
 - vliv na hustotu synapsí

Neurodegenerace

Neurodegenerace – ztráta neuronů aktivací apoptózy

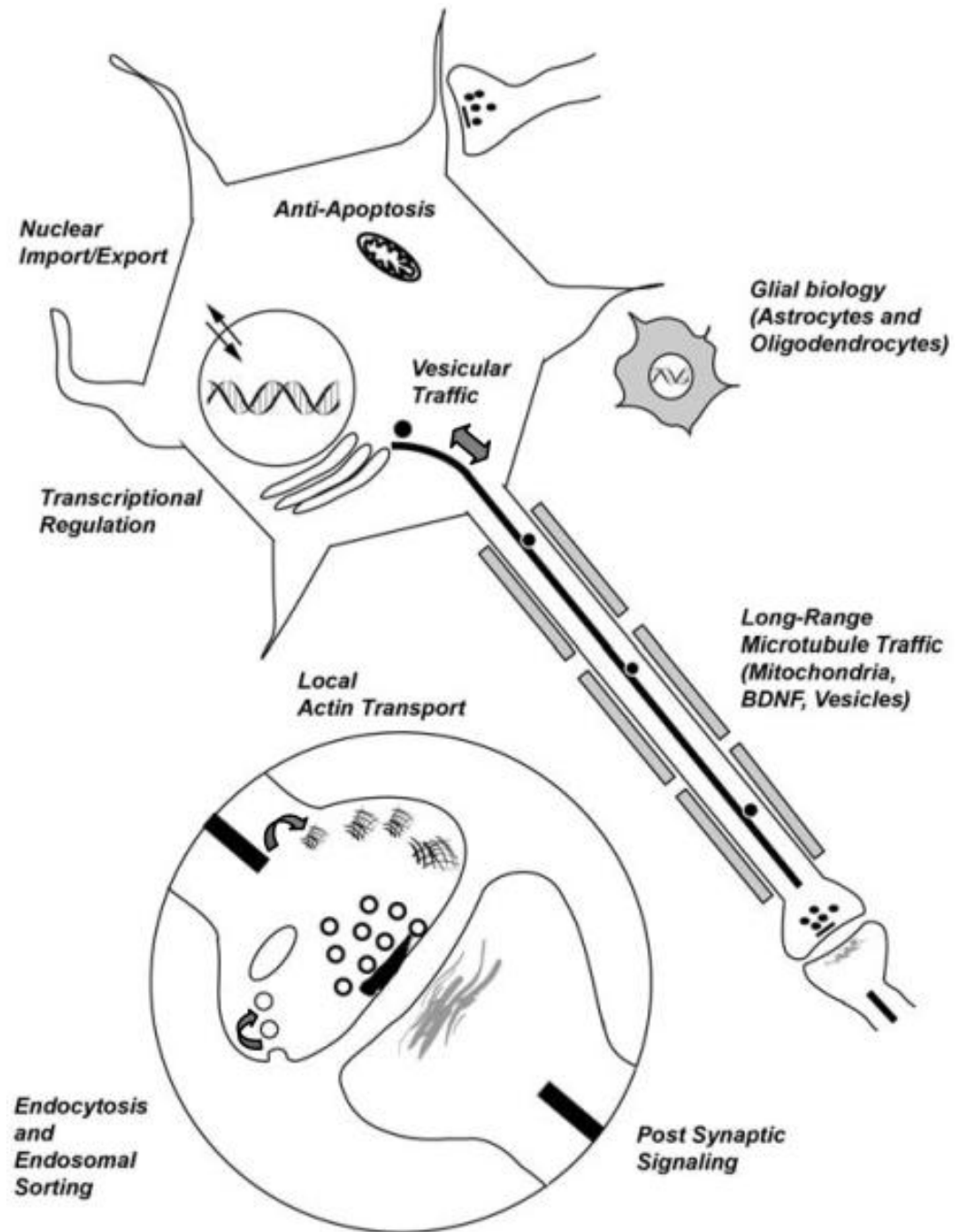
Expanze trinukleotidových repetit – expanze jsou translatovány
– agregace proteolyticky štěpených fragmentů

- Huntingtonova chorea – škubavé, rychlé bezděčné pohyby
 - neurodegenerace bazálních ganglií (hlavně oblast striatum)
 - oproti Parkinsonismu – nadbytek dopaminu – léky jeho inhibitory
 - smrt cca 15 let od 1. příznaků (40-50 let)

- mutace genu huntingtin – regulace transkripce (receptorů pro neurotransmitery)
 - axonální transport ...

- CAG repetice (polyglutamin), normál 11-34, nemoc 37-86

Huntingtin - fce



Disorder Category	Disorder type	Disorder	Symbol	OMIM	Gene(s)	Symbol	Location	
Triplet repeat disorders	Polyglutamine expansion	Basal ganglia disease, adult-onset		606159	Ferritin, light chain	<i>FTL</i>	19q13.3	
		Spinobulbar muscular atrophy	<i>SBMA</i>	313200	Androgen receptor	<i>AR</i>	Xq13-q21	
		Huntington disease	<i>HD</i>	143100	Huntingtin	<i>HTT</i>	4p16.3	
		Dentatorubral-pallidoluyian atrophy	<i>DRPLA</i>	125370	Atrophin-1	<i>DRPLA</i>	12p13.31	
		Spinocerebellar ataxia, type 1	<i>SCA1</i>	164400	Ataxin-1	<i>ATX1</i>	6p23	
		Spinocerebellar ataxia, type 2	<i>SCA2</i>	183090	Ataxin-2	<i>SCA2</i>	12q24.21	
		Spinocerebellar ataxia, type 3 [Machado-Joseph disease]	<i>SCA3/MJD1</i>	109150	Ataxin-3	<i>MJD1</i>	14q32.1	
		Spinocerebellar ataxia, type 6	<i>SCA6</i>	183086	Calcium channel, voltage-gated, α 1A subunit	<i>CACNA1A</i>	19p13	
		Spinocerebellar ataxia, type 7	<i>SCA7</i>	164500	Ataxin-7	<i>SCA7</i>	3p21.1-p12	
		Spinocerebellar ataxia, type 12	<i>SCA12</i>	604326	Protein phosphatase 2, regulatory subunit B, β PR55 β	<i>PPP2R2B</i>	5q31-q33	
		Spinocerebellar ataxia, type 17	<i>SCA17</i>	607136	TATA box-binding protein	<i>TBP</i>	6q27	
		Polyleucine/ Polyalanine expansion	Huntington disease-like 2	<i>HDL2</i>	606438	Junctophilin-3	<i>JPH3</i>	16q24.3
			Partington X-linked mental retardation syndrome	<i>PRTS</i>	309510	Aristaless homologue, X chr.	<i>ARX</i>	Xp21.3-p21.1
			Oculopharyngeal muscular dystrophy	<i>OPMD</i>	164300	Poly(A)-binding protein, nuclear 1	<i>PABPN1</i>	14q11.2-q13
Congenital central hypoventilation syndrome [Ondine's curse]	<i>CCHS</i>		209880	Paired mesoderm homeobox 2B	<i>PHOX2B</i>	4p12		
Other repeat disorders	Pentanucleotide expansion		Spinocerebellar ataxia, type 10	<i>SCA10</i>	603516	Ataxin-10	<i>SCA10</i>	22q13-qter

Neurodegenerace

Konformační neuronopatie – intra- nebo extra-celulární proteinové agregáty

- Alzheimer

- Parkinson

- Priony

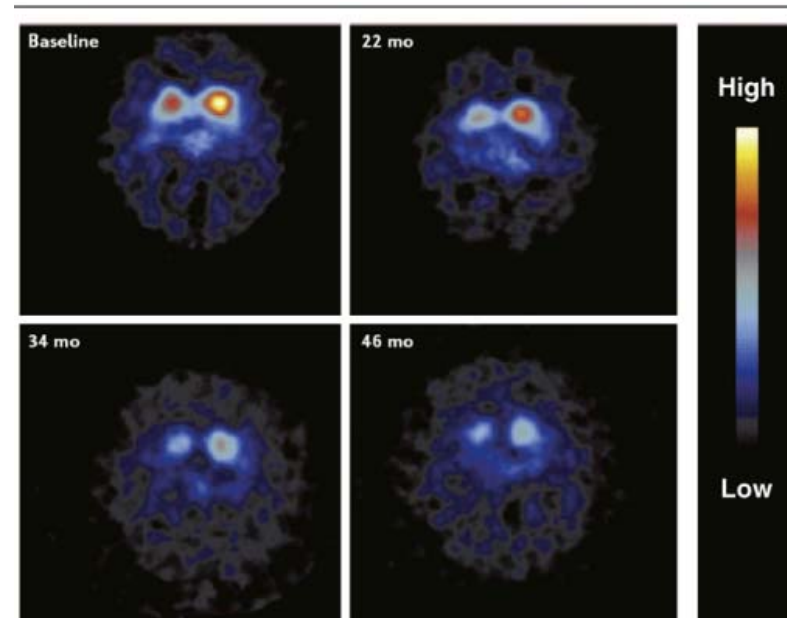
- hlavní znak – akumulace celých proteinů nebo jejich fragmentů syntetizovaných neurony

- tyto proteiny nabývají nefunkční konformaci

Disorder type	Disorder	Symbol	OMIM	Gene(s)	Symbol	Location
	Major affective disorder 1 [Bipolar affective disorder]	MAFD1	125480	Several (disruption or association)	<i>G72/G30</i>	13q32-q33
	Schizophrenia		181500	Several (disruption or association)		
Amyloidopathy	Alzheimer disease, familial	AD1	104300	Amyloid precursor protein	<i>APP</i>	21q21.2
		AD3	104311	Presenilin 1	<i>PSEN1</i>	14q24.3
		AD4	600759	Presenilin 2	<i>PSEN2</i>	1q42.3
	Alzheimer disease, sporadic	AD2	104310	Apolipoprotein E	<i>APOE</i>	19q13.2
		FAP	176300	Angiotensinogen converting enzyme, ACE	<i>DCP1</i>	17q23
	Familial amyloid polyneuropathy			Transthyretin	<i>TTR</i>	18q11.2-q12.1
Tauopathy	Pick disease (PiD); Progressive supranuclear palsy; Frontotemporal dementia;		172700	Microtubule-associated protein Tau	<i>MAPT</i>	17q21
		PSP	601104			
		FTLD/ FTDP-17	600274			
	Pallidopontonigral degeneration	PPND	168610			
Prion disease	Creutzfeldt-Jakob disease	CJD	123400	Prion protein	<i>PRNP</i>	20p12
	Gerstmann-Straussler disease	GSD	137440			
	Familial fatal insomnia	FFI	600072			
	Dementia, Lewy body	DLB	127750			
Serpinopathy	Encephalopathy, familial, with neuroserpin inclusion bodies	FENIB	604218	Protease inhibitor 12 (Serpin1)	<i>PI12</i>	3q26
Synucleinopathy	Parkinson disease (PD)	PARK1	168600/1	α -synuclein	<i>SNCA</i>	4q21-q22
		PARK2	600116	Parkin	<i>PARK2</i>	6q25.2-q27
		PARK5	191342	Ubiquitin carboxyl-terminal esterase	<i>UCHL1</i>	4p14
				Nuclear receptor, subfamily 4, Group A, member 2	<i>NR4A2</i>	2q22-q23
		PARK7	168600	Synphilin-1	<i>SNCAIP</i>	5q23.1-q23.3
			606324	Oncogene DJ-1	<i>DJ-1</i>	1p36

Parkinson's disease

- 200/100,000
- ± v 60 letech (ne do 70. roku – nejspíš OK)
- Symptomy: zpočátku slabé chvění rukou, pak třes končetin, ztuhlost kloubů, zkracování kroku při chůzi, občasná neschopnost pohybu nebo naopak zastavení pohybu
- Postiženy oblasti v mozku jež kontrolují pohyb: substantia nigra, corpus striatum, globus pallidus, thalamus
- výrazné postižení nigrostriatálního systému (ztráta dopaminergních buněk substantia nigra → až 70 % neuronů → chybí dopamin)



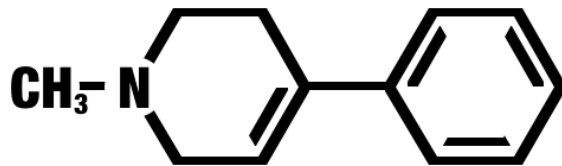
Parkinson's disease

- léčba symptomů – podávání prekurzorů dopaminu nebo blokátorů jeho odbourávání – dopamin neprochází blood-brain bariérou (ale ty neurony nelze nahradit a stále umírají - potřeba stále vyšších dávek, vedlejší účinky)
- léčba – pokusy s transplantacemi dopaminergních buněk do mozku, kmenové buňky
 - kontroverzní zkušenosti z fetal nerve transplantation
- Léčba – L-Dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanin, levodopa) – z něj v CNS syntéza dopaminu
 - i další agonisté dopaminu nebo MAO-B inhibitory (i neuroprotektory)
- stimulace mozku (deep brain stimulation) – u pokročilých stádií PD - implantace elektrody do subthalamického jádra (nebo globus pallidus) – oblasti kontrolující pohyb, slabé elektrické impulsy, stimulace těchto oblastí a zablokování impulsů způsobujících poruchy pohybu, zlepšení motorických funkcí
- dosud žádný OK biomarker pro časnou diagnózu
- koenzym Q10, kreatinin (produkce energie) - neuroprotektory

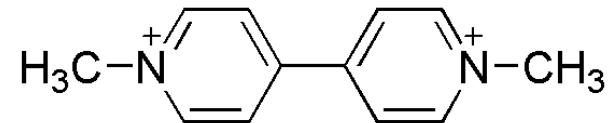
Parkinson's disease

- Proč ty neurony umírají?
- podobné příznaky u uživatelů syntetického heroinu v Kalifornii → MPTP → selektivní eliminace buněk substantia nigra → symptomy podobné PD u lidí i u zvířat
- MPTP - v astrocytech oxidován na MPP+, přes systém příjmu dopaminu se dostává do neuronů substantia nigra
- vazba na neuromelanin (pigment buněk substantia nigra), MPP+ blokuje metabolismus mitochondrii (blokuje oxidativní fosforylaci)
- ten MPP+ je strukturně podobný některým herbicidům, pesticidům a insekticidům → existuje korelace mezi používáním herbicidů a pesticidů v určité oblasti a výskytem PD (nárůst výskytu PD během industrializace)

MPTP



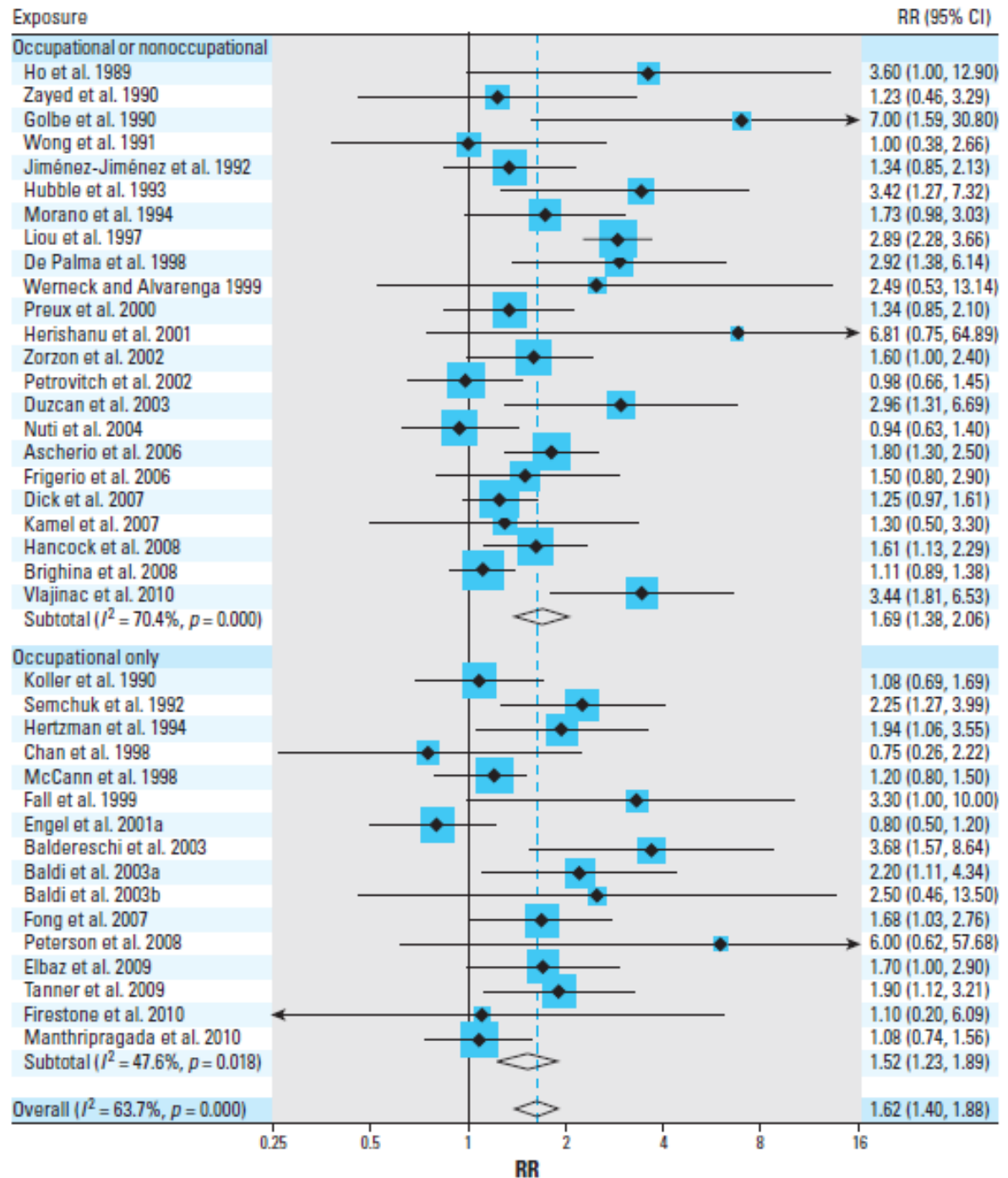
Paraquat

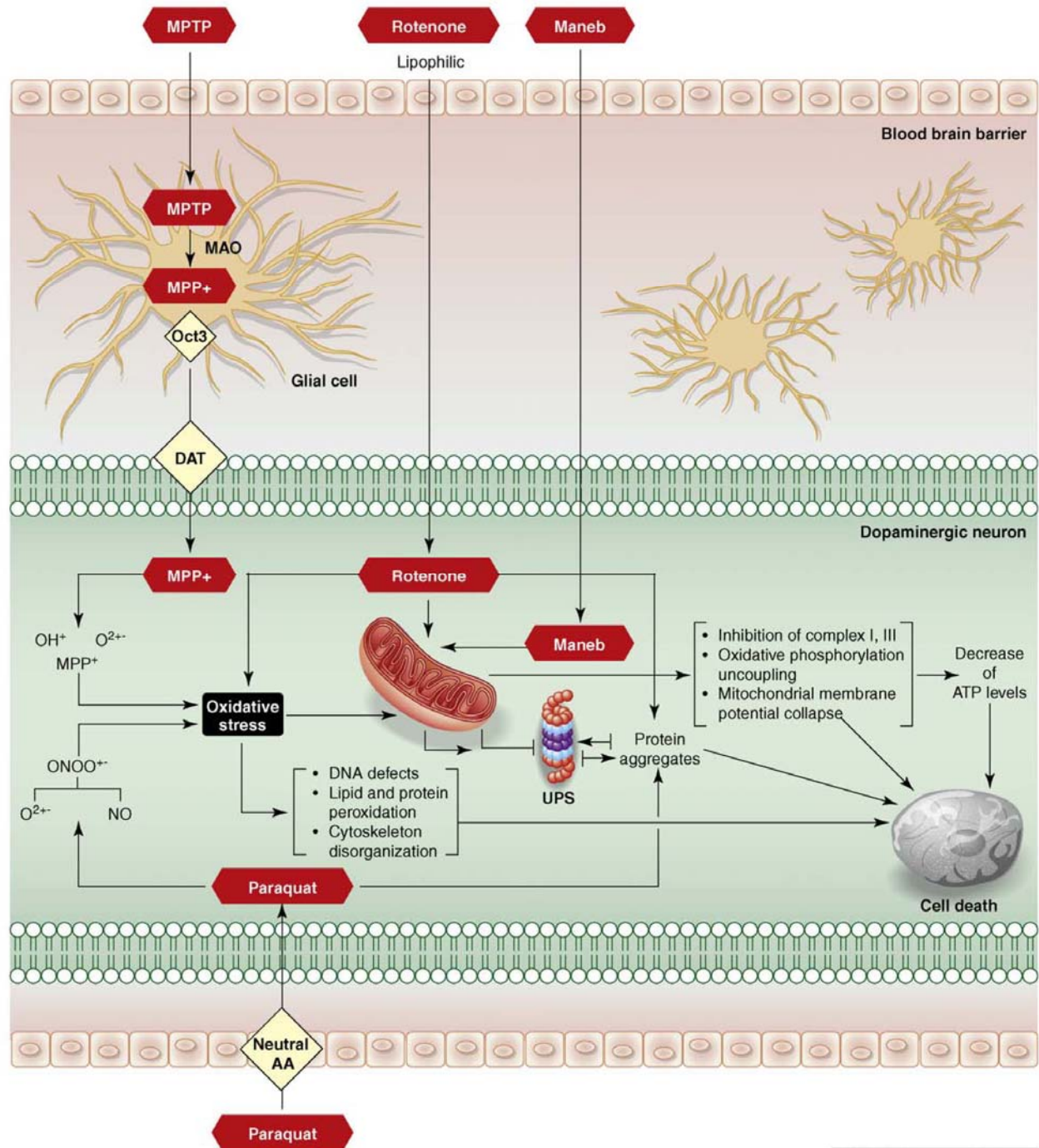


2 Cl⁻

2012 – meta-analýza

- herbicidy a pesticidy
- zvyšují RR PD

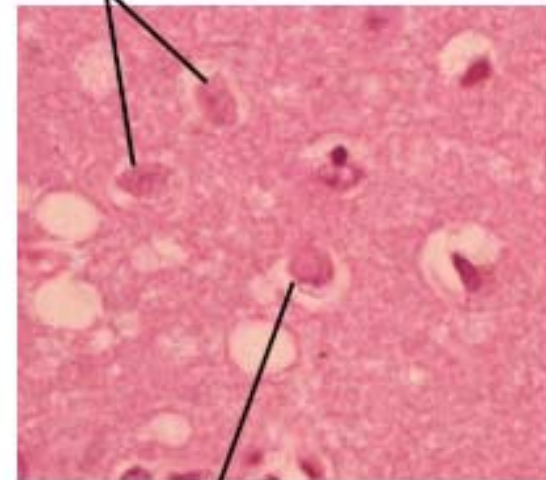




Parkinson's disease

- genetická predispozice
- Dědičnost AD - α -synuclein, LRRK2
- Dědičnost AR – tabulka
- Asociace -
- mitochondriální dysfunkce- PINK1, parkin
- porucha funkce ubikvitin-proteazomového systému - parkin, α -synuclein
- lysozomální metabolismus ceramidu – GBA, NPC1, PANK2 - problém s recyklací lysozomů ?

Nerve cells in cerebral cortex



Cortical Lewy body
(Haematoxylin and eosin stain)

Table 1a**Parkinson's disease variation associated with disease**

Autosomal dominant Parkinson's disease			
SNCA: PARK1/4	cDNA	Protein	Bibliography
	c.88G > C	p.A30P	Kruger A, 1998
	c.188G > A	p.E46K	Zarranz JJ, 2004
	c.209G > A	p.A53T	Polymeropoulos MH, 1996
	SNCA_triplication	NA	Singleton AB, 2003
	SNCA_duplication	NA	Chartier-Harlin MC, 2004
LRRK2: PARK8	cDNA	Protein	Bibliography
	c.4111A > G	p.I1371V	Paisán-Ruiz C, 2005
	c.4321C > G	p.R1441G	Paisán-Ruiz C, 2004
	c.4321C > T	p.R1441C	Zimprich A, 2004
	c.4322G > A	p.R1441H	Zabetian CP, 2005
	c.4883G > C	p.R1628P ^{RFs}	Ross OA, 2008
	c.5096A > G	p.Y1699C	Paisán-Ruiz C, 2004
	c.6035T > C	p.I2012T	Tomiyama H, 2006
	c.6055G > A	p.G2019S	Nichols WC, Di Fonzo A, Gilks WP; 2005
	c.6059T > C	p.I2020T	Zimprich A, 2004
	c.7068C > T	p.T2356I	Khan NL, 2005
	c.7153G > A	p.G2385R ^{RF}	Mata IF, 2005; Di Fonzo A, Tan EK, Fung HC, 2006
Autosomal recessive parkinsonism			
ATP13A2: PARK9	cDNA	Protein	Bibliography
	c.546C > A	p.F182L	Ning YP, 2008
	c.1510G > C	p.G504R	Di Fonzo A, 2007
PLA2G6: PARK14	cDNA	Protein	Bibliography
	c.1715C > T	p.T572I	Unpublished data
	c.1894C > T	p.R632W	Sina F, 2008
	c.2222G > A	p.R741Q	Paisán-Ruiz C, 2009
	c.2239C > T	p.R747W	Paisán-Ruiz C, 2009
FBXO7: PARK15	cDNA	Protein	Bibliography
	c.65C > T	p.T22M*	Di Fonzo A, 2009
	c.1132C > G	p.R378G	Shojaee S, 2008

Table 1b**Parkinson's disease variation associated with disease**

Autosomal recessive parkinsonism I			
PRKN: PARK2	cDNA	Protein	Bibliography
	c.125G > C	p.R42P	Terreni L, 2001
	c.245C > A	p.A82E	Hedrich K, 2001
	c.167T > A	p.V56G ^{*m}	Hoernicka J, 2002
	c.483A > T	p.K161N	Abbas N, 1999
	c.633A > T	p.K211N	Lucking CH, 2000
	c.635G > A	p.C212Y	Pineda-Trujillo N, 2001
	c.714C > G	p.C238W*	Sironi F, 2008
	c.719C > G	p.T240R*	Hattori N, 1998
	c.719C > T	p.T240M*	Foroud T, 2003; Sun M, 2006
	c.758G > A	p.C253Y	Oliveira SA, 2003; Guo JF, 2008
	c.766C > T	p.R256C	Abbas N, 1999; Hedrich K, 2002
	c.823C > T	p.R275W	Abbas N, 1999
	c.850G > C	p.G284R*	Wu RM, 2005
	c.865T > G	p.C289G	Lucking CH, 2000
	c.983G > A	p.G328E	Lucking CH, 2000
	c.1000C > T	p.R334C	Lucking CH, 2000
	c.1244C > A	p.T415N	Abbas N, 1999
	c.1252T > C	p.C418R*	Bertoli-Avela AM, 2005
	c.1289G > A	p.G430D	Lucking CH, 2000
	c.1292G > T	p.C431F	Maruyama M, 2000
	c.1310C > T	p.P437L ^{*m}	Nichols WC, 2002
	c.1321T > C	p.C441R	Guo JF, 2008

Recessive genes: only homozygous missense variants identified in either familial or sporadic cases are shown. *: Variant identified along with a splice site variant, a stop mutation or an exon rearrangement. ^{*m}: Variants that occur along with another pathogenic missense mutation.

Table 1c**Parkinson's disease variation associated with disease**

Autosomal recessive parkinsonism II			
PINK1: PARK6	cDNA	Protein	Bibliography
	c.275G > T	p.C92F ^α	Valente EM, 2004
	c.373T > G	p.C125G*	Ibañez P, 2006
	c.377A > C	p.Q126P	Prestel J, 2008
	c.502G > C	p.A168P	Valente EM, 2004
	c.650C > A	p.A217D	Leutenegger AL, 2006
	c.718G > A	p.E240K ^β	Rogaeva E, 2006
	c.813C > A	p.H271Q	Hatano Y, 2004
	c.926G > A	P.G309D	Valente EM, 2004
	c.938C > T	p.T313M	Zhang YH, 2005
	c.1040T > C	p.L347P	Rogaeva E, Hatano Y; 2004
	c.1106T > C	p.L369P*	Ibañez P, 2006
	c.1195C > G	p.N367S*	Choi JM, 2008
	c.1157G > C	p.G386A	Ibañez P, 2006
	c.1162T > C	p.C388R	Li Y, 2005
	c.1226G > T	p.G409V	Ibañez P, 2006
	c.1247C > G	p.P416R	Myhre R, 2008
	c.1250A > G	p.E417G	Hatano Y, 2004
	c.1255T > C	p.S419P	Myhre R, 2008
	c.1309T > C	p.W437R	Kumazawa R, 2008
	c.1319G > A	p.G440E	Ishihara-Paul L, 2008
	c.1391G > A	p.R464H ^α	Valente EM, 2004
	c.1466T > C	p.L489P ^β	Rogaeva E, 2006

DJ-1: PARK 7	cDNA	Protein	Bibliography
	c.29T > C	p.L10P	Guo JF, 2008
	c.78G > A	p.M26I	Abou-Sleiman P, 2003
	c.192G > C	p.E64D	Hering R, 2004
	c.497T > C	p.L166P	Bonifati V, 2003

α -synuclein:

- mutace i familiární forma PD – transgenní *Drosophily* – degenerace dopaminergních neuronů
- hlavní složka Lewy bodies (histologický marker PD - akumulace proteinů v inkluzích)
- protein lokalizován v presynaptických nervových terminálech – regulace syntézy, skladování a uvolňování dopaminu
- mutace - porucha skladování dopaminu ve váčcích → zvýšení intracelulární množství dopaminu → zvýšení oxidativního stresu (dopaminové radikály)

Alpha-Synuclein function	Target	Mechanism	Result
Suppression of apoptosis ^[26]	Protein kinase C	Deactivation of NF κ B	Neuroprotection
Regulation of glucose levels ^[27-30]	G-protein-coupled-receptor The pancreatic β -cell KATP channel	Increase tissue glucose uptake Inhibition of insulin secretion	Inhibition of type 2 diabetes Susceptibility to diabetes
Modulation of calmodulin activity ^[31]	CaM	Conversion of CaM from an inhibitor to an activator	Modulation of G-protein-coupled receptor kinase
Chaperone activity ^[32-37]	Presynaptic membranes Heat shock proteins	Maintenance of SNARE structure during assembly Helping proteins to obtain correct conformations	SNARE-complex assembly Efficient neurotransmitter release
Maintenance of PUFA levels ^[38]	Acyl-coA synthetase	Modulation of lipid synthesis	Synthesis of brain vital fatty acids
Antioxidation ^[39-41]	Cytochrome c oxidase JNK-interacting protein	Prevention of Caspases activation Inhibition of JNK pathway	Neuroprotection
Neuronal differentiation ^[42-44]	Rab3a	Activation of ERK/MAPK pathway	Transcription of genes
Regulation of dopamine biosynthesis ^[45-46]	Protein phosphatase 2A	Inhibition of tyrosine hydroxylase	Regulation of dopamine levels

CaM = Calmodulin; SNARE = Sensitive factor attachment protein receptor; MAPK = Mitogen-activated protein kinase; PUFA = Poly unsaturated fatty acid; JNK = c-Jun N-terminal kinase; NF κ B = Nuclear factor κ B

Parkinson's disease

Ranné znaky: - pozorované ještě před úbytkem neuronů v substantia nigra

- porucha čichu
- poruchy gastrointestinálního traktu (zácpa)

Enterický NS – lokalizace převážně v míše, kontrola pohybu střev, sekrece a trávení

- akumulace α -synucleinu i v ENS u PD
- existují nervové spojení mezi CNS a ENS – v těchto drahách je syntetizován a sekretován α -synuclein

Myš overexprimující α -synuclein pod specifickým promotorem pro střevní buňky – poruchy v ENS, akumulace ale i v čichových centrech CNS

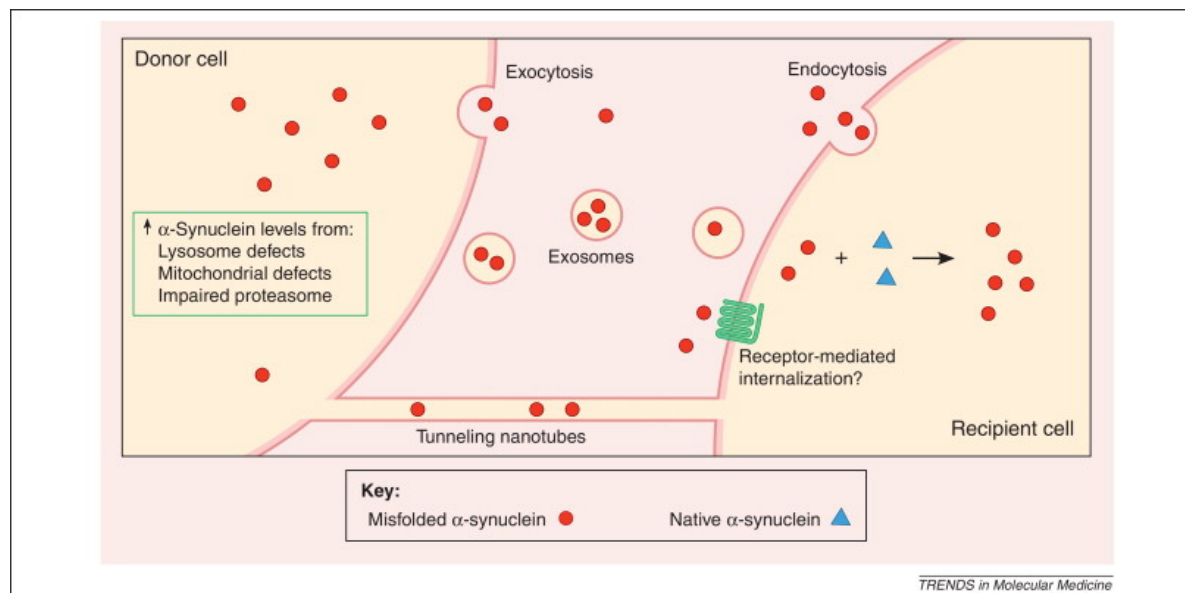
PD a kontroverze

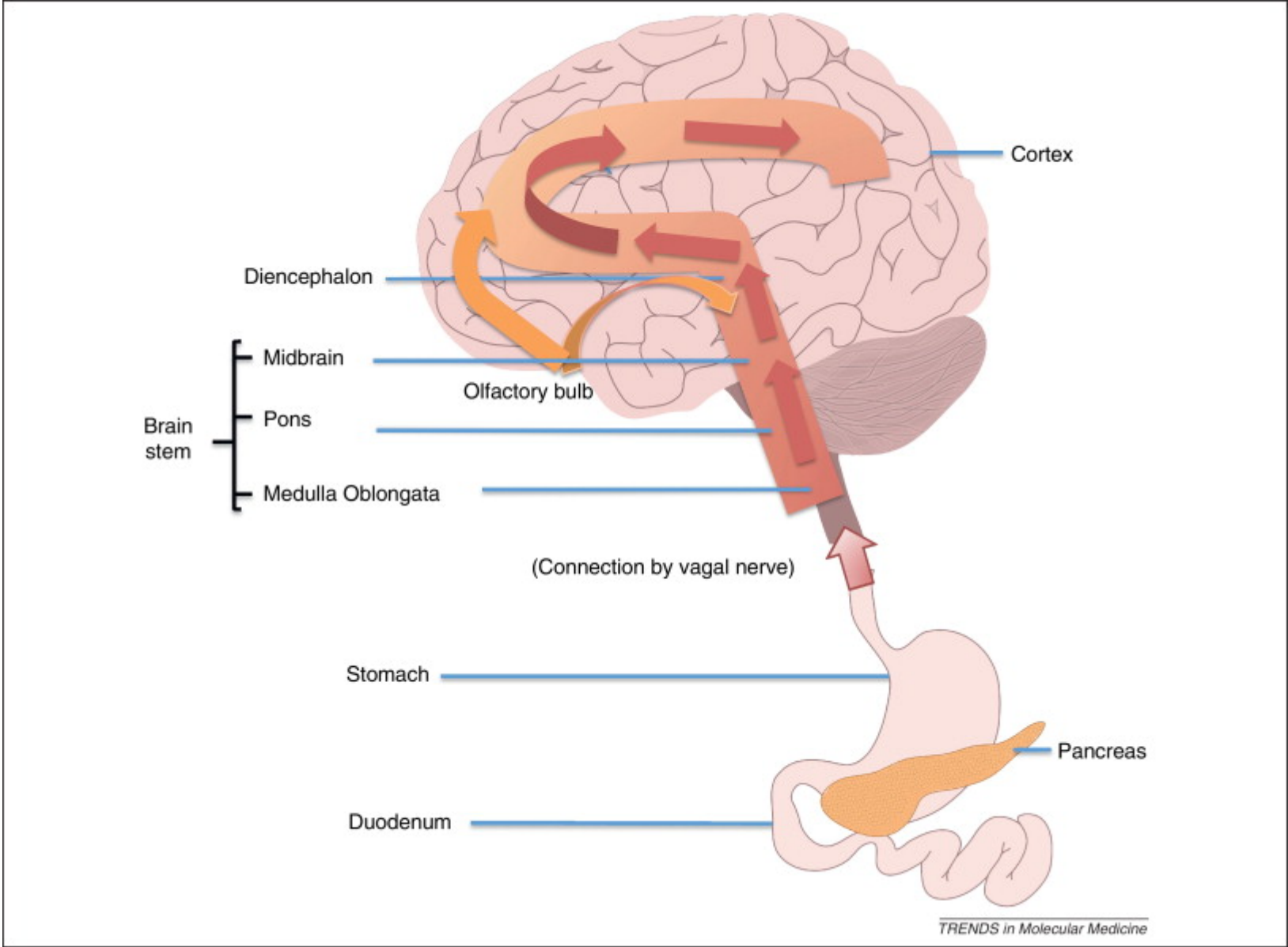
Braak et al a další – dual hit hypothesis ?????

- patogen přes dýchací systém a gastro trakt – transport do CNS
- časná stádia PD – ztráta čichu a gastro potíže
 - Lewy bodies i v čichovém laloku a biopsiích střeva

alfa-synuclein – je sekretován – detekce v CSF i v plazmě

- může se přenášet mezi neurony a být endocytován
- prion-like mechanismus šíření – indukce agregace alfa-synukleinu





Parkinson's disease

- variabilita v symptomech, klinických projevech i patologickém nálezu

Table 1 Genetic and clinical characteristics of hereditary Parkinson's disease

Locus	Inheritance	Gene	Type of mutation	Clinical features
PARK1/PARK4	AD	SNCA	Missense, duplication, triplication	A30P: late onset, L-dopa responded parkinsonism; A53T: typical parkinsonism with rapid progression; E64K: DLB-like symptoms; duplication: typical parkinsonism; triplication: early onset parkinsonism with rapid progression
PARK2	AR	PRKN	Nonsense, frameshift, missense	Early onset, symmetric, slowly progressed parkinsonism with spasticity and sleep benefits
PARK3	AD	Unknown	—	—
PARK5	AD	UCH-L1	Missense	Similar to sporadic PD
PARK6	AR	PINK1	Nonsense, frameshift, missense	Early onset typical parkinsonism with psychiatric symptoms and L-dopa associated dyskinesia
PARK7	AR	DJ-1	Missense	Early onset parkinsonism with psychiatric symptoms, occasionally with scoliosis and blepharospasm
PARK8	AD	LRRK2	Missense	Middle to late onset typical parkinsonism with response to L-dopa
PARK9	AR	ATP13A2	Missense, deletion, insertion, duplication	Rapidly progressed parkinsonism with dementia and pyramidal features
PARK10	Sporadic	Unknown	—	—
PARK11	AD	Unknown	—	—
PARK12	Sporadic	Unknown	—	—
PARK13	AD	Omi/HtrA2	Missense	Typical parkinsonism
PARK14	AR	PLA2G6	Missense	Early onset parkinsonism with rapid progression, cognitive decline and brain atrophy (cerebellum and cerebrum)
PARK15	AR	FBX07	Missense, frameshift	Early onset parkinsonism with spasticity and response to L-dopa
PARK16	Sporadic	Unknown	—	—

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; DLB, dementia with Lewy bodies; PD, Parkinson's disease.

α-synuclein:

- mutace A53T – podporuje jeho shlukování a samosestavování
 - aberantní konformace proteinu
- při chronickém podávání rotenonu (insekticid, podobný MPTP) – tvorba inkluzí podobných Lewy bodies obsahujících α -synuclein → poškození mitochondrií podporuje shlukování a samosestavování α -synucleinu

parkin:

- podílí se na ubikvitinaci (E3 ligáza) a tedy degradaci proteinů (mimo jiné α -synukleinu)
- u transgenní *Drosophily* mutace v *Parkinu* vedou k poruchám funkce mitochondrií
- neuroprotektivní úloha před cytotoxickým působením dopaminu (ROS)
- označuje poškozené mitochondrie pro degradaci (mitofagie) – regulace homeostáza mitochondrií
-

PINK1 (PTEN-induced kinase 1) – mitochondriální kináza, reakce na oxidativní stres

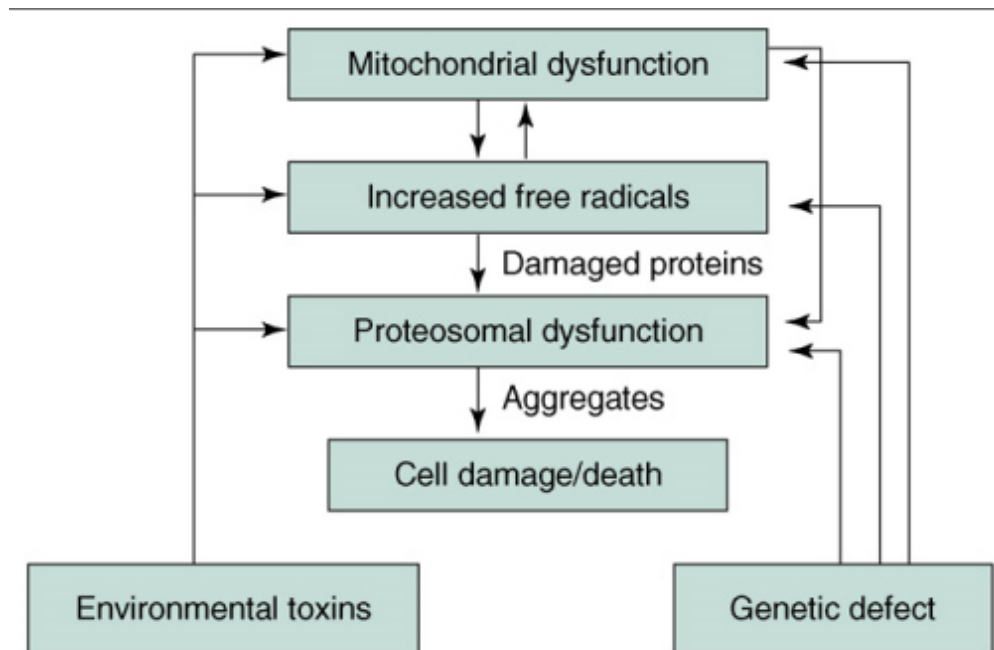
- regulace respirace, regulace mitofage, mitoch. fission
- mitochondrial quality control

LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) – kináza a GTPáza

- interakce s Parkinem (fosforylace a ubiquitinace)
- exprese v dopaminergických neuronech – trofická podpora
- vesicle trafficking

DJ-1 – fce mitochondrií, protekce proti oxidativnímu stresu, regulace transkripce, chaperon

- interakce s parkinem, tau – tvorba agregátů, proteáza



Parkinson's disease

Drozofila – overexpresse lidského α -synucleinu - degenerace dopaminových center, poruchy pohybu, akumulace α -synucleinu

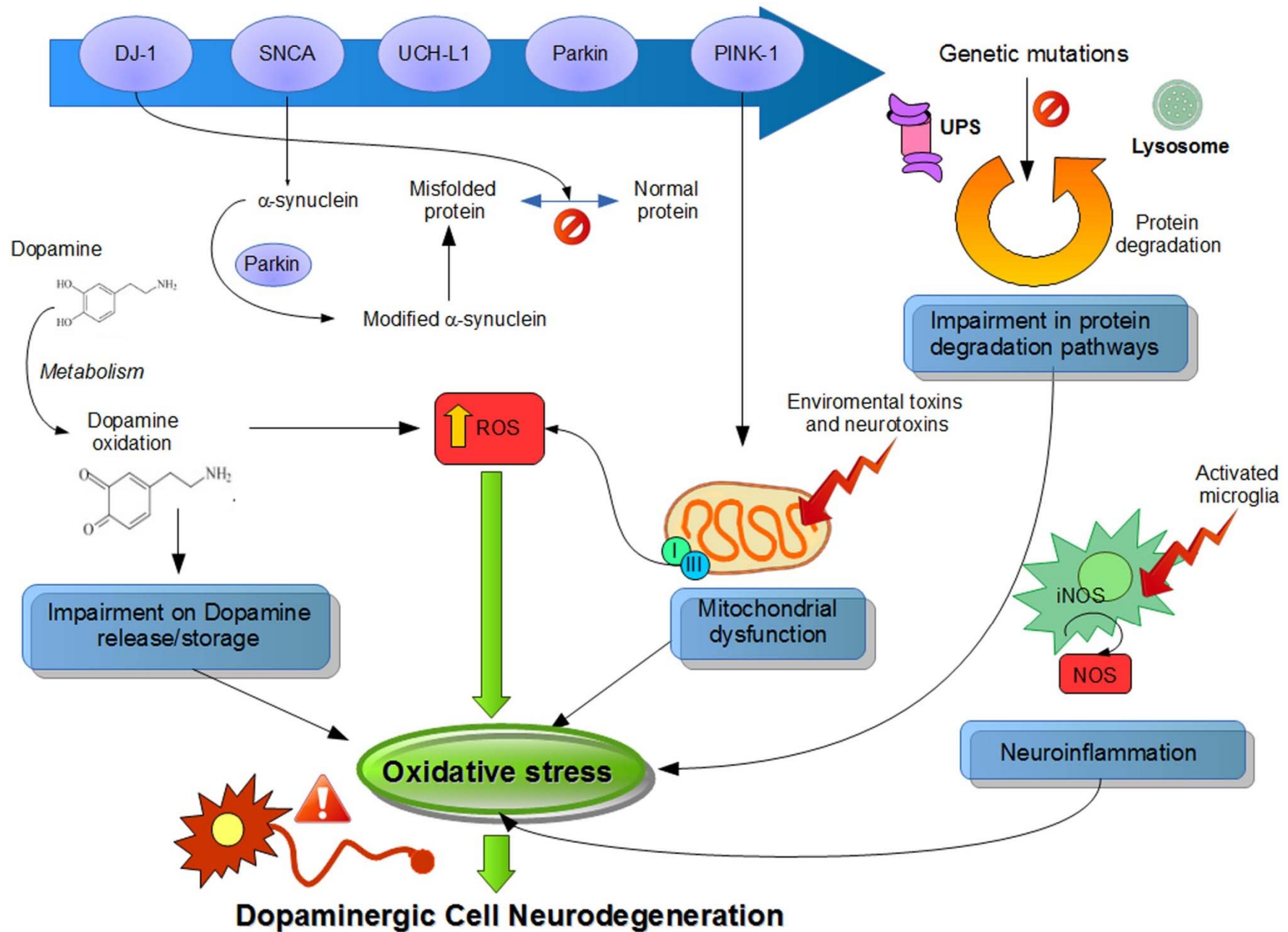
- mutace v genu parkin – taky podobné symptomy u D, navíc degenerace svalů mitochondriální dysfunkce - velmi analogické i s PINK1 mutacemi
- parkin a PINK1 – overexpresse jednoho zlepšit fenotypového projevy druhého mutantu
PINK1 – fosforyluje parkin a reguluje jeho translokaci do mitochondrií

α -synuclein – vliv na aktivitu proteazomového systému

parkin je ubiquitinová ligaza

DJ-1 KO myš – snížení aktivity proteazomového systému po paraquat

LRRK2 - interakce s parkinem



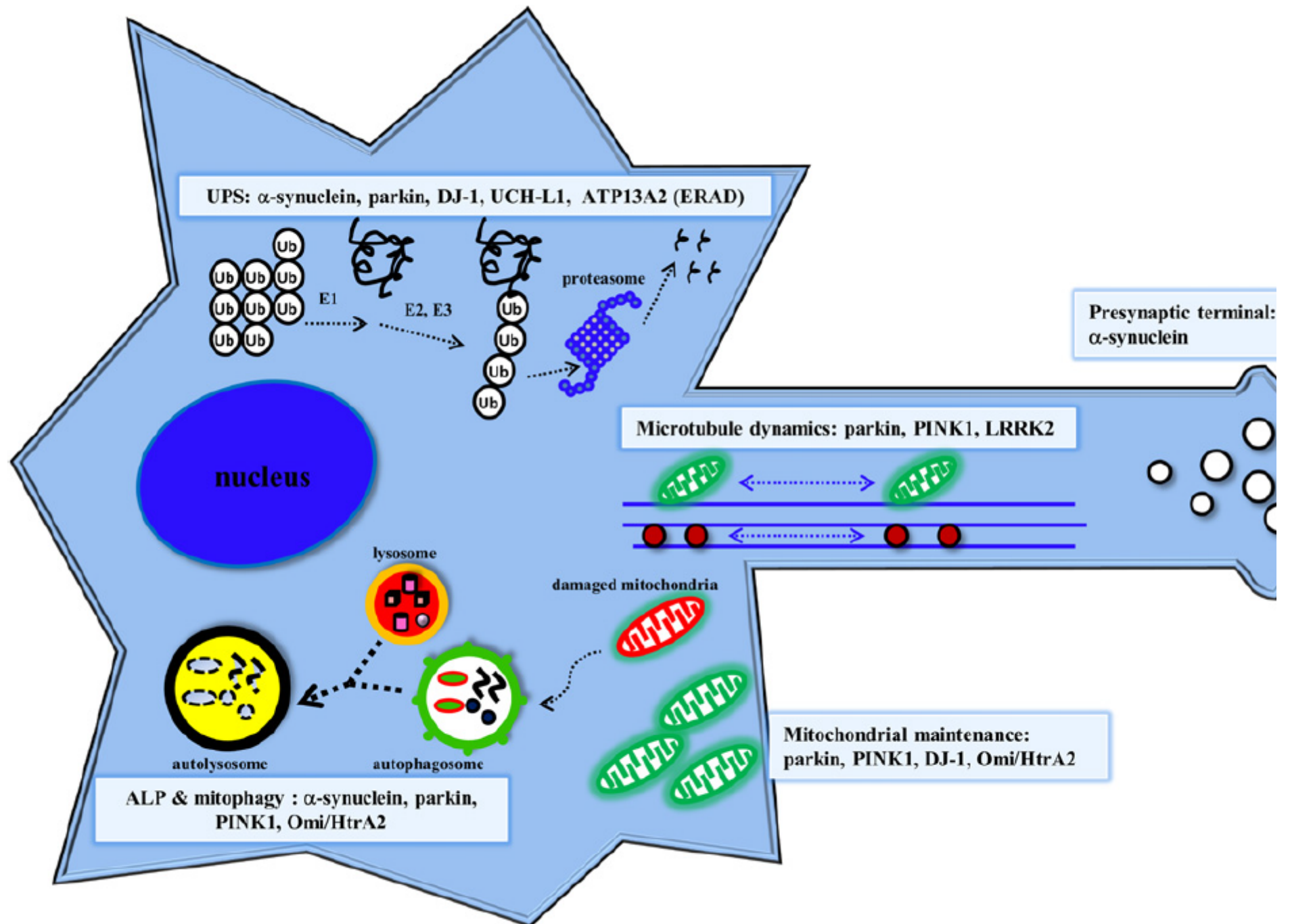
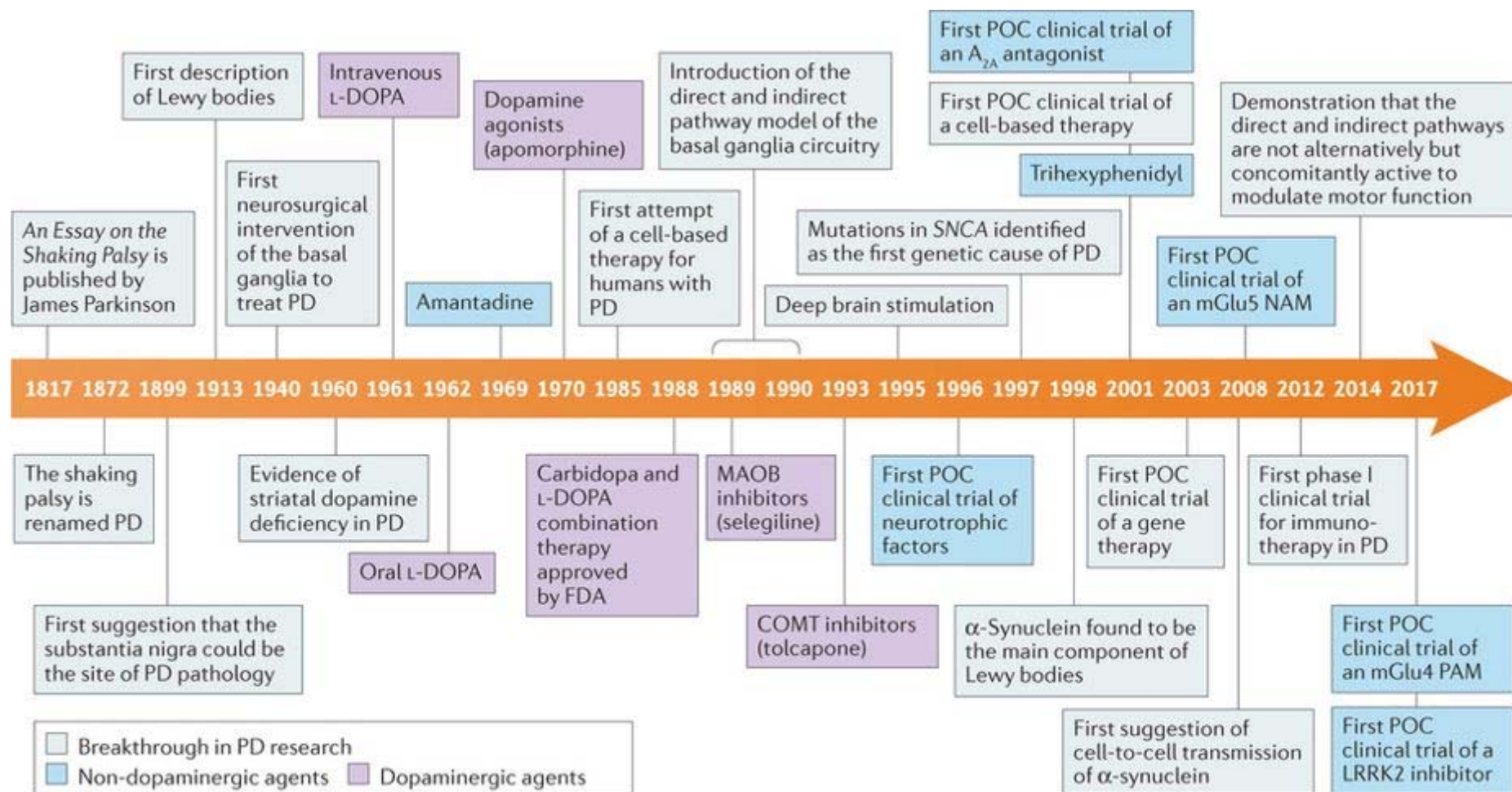


Figure 1 Schematic representation of the possible pathogenesis in hereditary Parkinson's disease. ALP, autophagy–lysosome pathway; ER,

Parkinson's disease

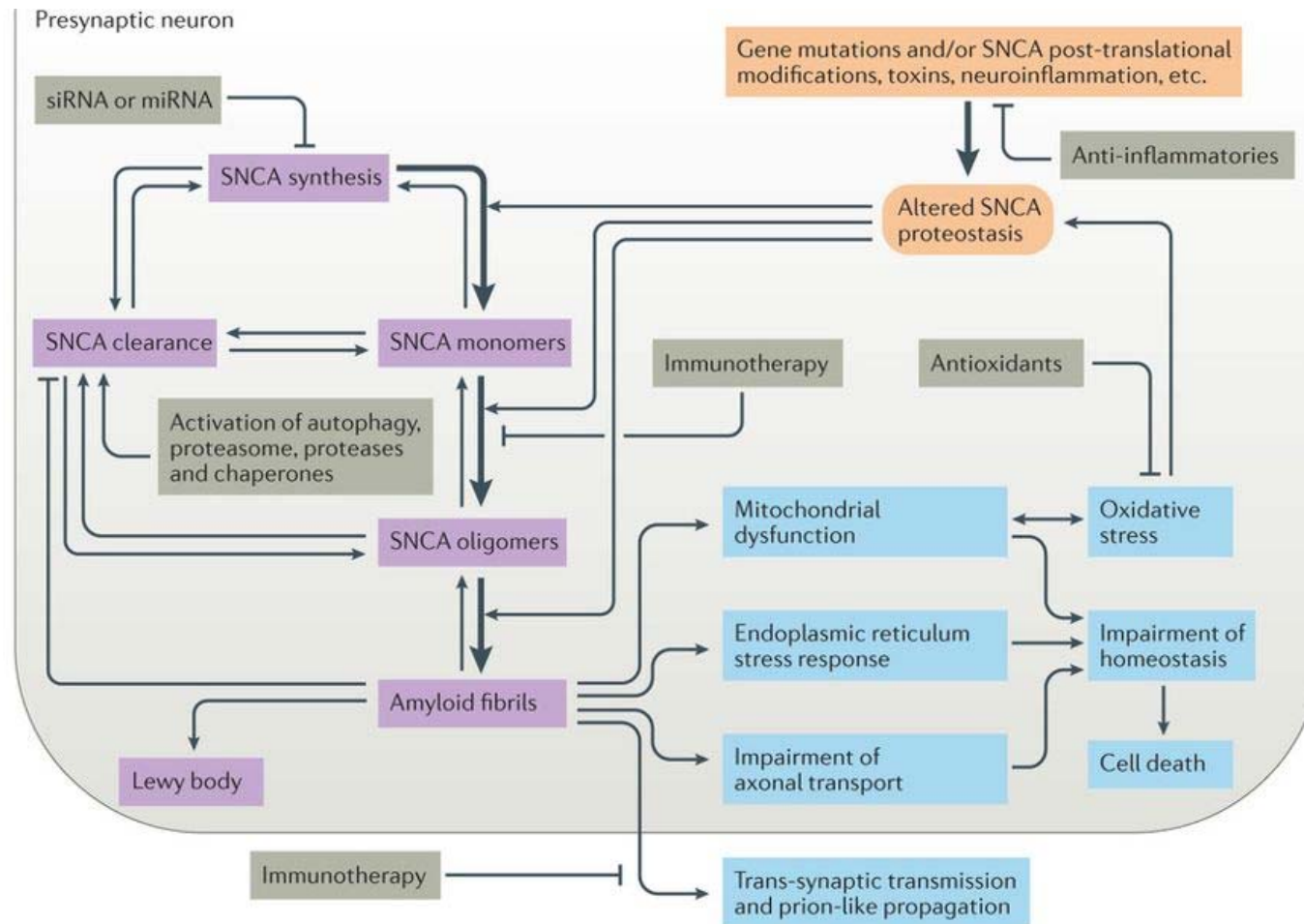
Mikroglie

- v mozku normálně – mikroglie v klidovém stavu – v klidu a monitorují okolí
- po aktivaci – fagocytóza, antigen-presentující buňky, sekrece imunomodulátorů (cytokiny, chemokiny ...)
- agregace alfa-synukleinu a beta amyloidu – perzistentní aktivace mikroglíí – zánět neuronal death – exacerbace aktivity mikroglíí
- PD – jasné znaky zánětu, některé protizánětlivé terapie – zlepšení u modelů PD
- s vzrůstajícím věkem – změny v aktivitě mikroglíí
- neurodegenerativní onemocnění – špatná funkce mikroglíí
- snaha o terapie modulující aktivitu mikroglíí



Parkinson's disease

– novel therapy



Parkinson's disease

– novel therapy

- Immunoterapie (protilátky, vakcíny – alfa-synuklein)
- Antiagregační terapie pro alfa-synuklein
- Neuroprotektce/Antiapoptotické látky (Q10, antioxidanty, ...)
- Chelátory železa (vyšší hladina Fe v mozku PD)
- Cílené inhibitory – LRRK2
- Genové terapie (zvýšení exprese dopaminu, neurotrofické faktory)

Plus terapie upravující motorické funkce

- 5-HT a mGlu5 agonisté/antagonisté

Kmenové buňky

Alzheimer's disease

“ementia” – death of the mind

5-10% nad 65 a 40% nad 80 let věku

Symptomy – progresivní ztráta paměti, dezorientace v prostoru a čase, problémy s řečí, poruchy abstraktního myšlení, změny chování,

jistá diagnóza - post-mortem - senilní plaky (extracelulárně)
- neurofibrilární vřeténka (intracelulárně)
- difúzní ztráta neuronů
- CT, MRI, neuropsychologické vyšetření

Plaky → hlavní složkou plaku nerozpustný β -amyloid, trochu u každého starého člověka (u AD vysoce denzní kompaktní struktury) → degenerace axonů a dendritů (hlavně kortex a hipokampus)

neurofibrilární vřeténka – vysoce fosforylovaný tau protein (normálně stabilizuje mikrotubuly)
- konformační aberace tau proteinu – tautopatie



Alzheimer's disease

Multifaktoriální onemocnění – většina - sporadické

- vzácně single gene mutace – méně než 1%

- APP, preseniliny 1 a 2

- ranný nástup, dominantní, vysoká penetrance

- věk

- genetické vlivy - více než 40 genů v meta-analýzách asociováno s AD

- metabolismus lipidů, imunitní odpověď

v patogenezi i oxidativní stres, DM

- environmentální vlivy

Environmentální vlivy – př. hliník

- v tichomoří, kde vysoká koncentrace hliníku v půdě – vyšší výskyt časně AD

- hliník je v placích (aluminosilikáty), hliník je známý neurotoxin

- ale jestli ta depozice v plaku je kauzální (primární nebo sekundární) ????????

Table 1. Top AD susceptibility genes and their function

Gene/locus	Protein	Polymorphism	Candidate gene, locus or GWAS ^a	Grade	Effect estimate ^b	Pathway		
						Amyloid β	Inflammatory response	Cardiovascular risk factors
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E	apoe ϵ 2/3/4	Candidate gene	A	3.57 (3.21, 3.97)	Clearance, fibril formation	Modulation of immune response	Lipid metabolism, atherosclerosis
<i>CLU</i>	Clusterin	rs11136000	GWAS	A	0.85 (0.82, 0.89)	Clearance, fibril formation	Modulation of immune response	Lipid metabolism, atherosclerosis
<i>PICALM</i>	Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein	rs541458	GWAS	A	0.87 (0.83, 0.91)	Recycling of APP?		
<i>TNK1</i>	Tyrosine kinase, non-receptor, 1	rs1554948	GWAS	A	0.86 (0.8, 0.93)			Phospholipid signal transduction
<i>ACE</i>	Angiotensin-converting enzyme	rs1800764	Candidate gene	A	0.83 (0.72, 0.95)			Cardiovascular pathophysiology
<i>TFAM</i>	Transcription factor a, mitochondrial	rs2306604	Candidate gene	A	0.82 (0.72, 0.94)			
<i>CST3</i>	Cystatin c	rs1064039	Candidate gene	A	1.13 (1, 1.28)	Amyloid angiopathy		Decreased expression in atherosclerosis
<i>IL1B</i>	Interleukin 1, beta	rs1143634	Candidate gene	A	1.17 (1.02, 1.36)		Cytokine	
<i>CR1</i>	Complement component (3b/4b) receptor 1	rs6656401	GWAS	B	1.18 (1.07, 1.29)	Clearance of A β	Complement receptor	
<i>hCG2039140</i>	[Predicted]	rs1903908	Locus	B	1.2 (1, 1.43)			
<i>SORL1</i>	Sortilin-related receptor	rs12285364	Candidate gene	B	1.21 (1, 1.45)	APP trafficking		Uptake of lipoproteins
<i>CHRNA2</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 2 (neuronal)	rs4845378	Candidate gene	B	0.67 (0.5, 0.9)			
<i>SORCS1</i>	Sortilin-related vps10 domain containing receptor 1	rs600879	Candidate gene	B	1.24 (1.04, 1.48)	APP trafficking		Uptake of lipoproteins

Factors that may increase or decrease the risk of Alzheimer disease

Increase risk

Age

Female sex

Apolipoprotein E4

Family history of dementia

Stroke

Obesity

Elevated blood pressure and cholesterol

Diabetes

Decrease risk

Education

Physical exercise

Social activities and hobbies

Nutritional factors

Curcumin

Green tea

Mediterranean diet

Omega-3 fatty acids

Red wine (modest use)

Alzheimer's disease

DM a Alzheimer

Alzheimer – částečně neuroendokrinní choroba

Inzulínová signalizace – regulace uvolňování neurotransmiterů, regulace synaptické plasticity, učení, paměti ...

- administrace inzulínu zlepšuje paměť

Diabetici – oxidativní stres, akumulace AGE v neurofibrilárních vřeténkách a amyloidních placích

- větší riziko vzniku AD

AGE – nadprodukce u diabetiků, oxidativní poškození, ukládání v cévách, ledvinách ...

AD pacienti – méně inzulínových receptorů v mozku (v oblastech učení a paměť)

- inzulínová rezistence v mozku

Inzulín v mozku (pokusy na zvířatech) – vliv na oxidativní stres, hyperfosforylace tau, neurodegenerace

Administrace inzulínu – akumulace beta-amyloidu

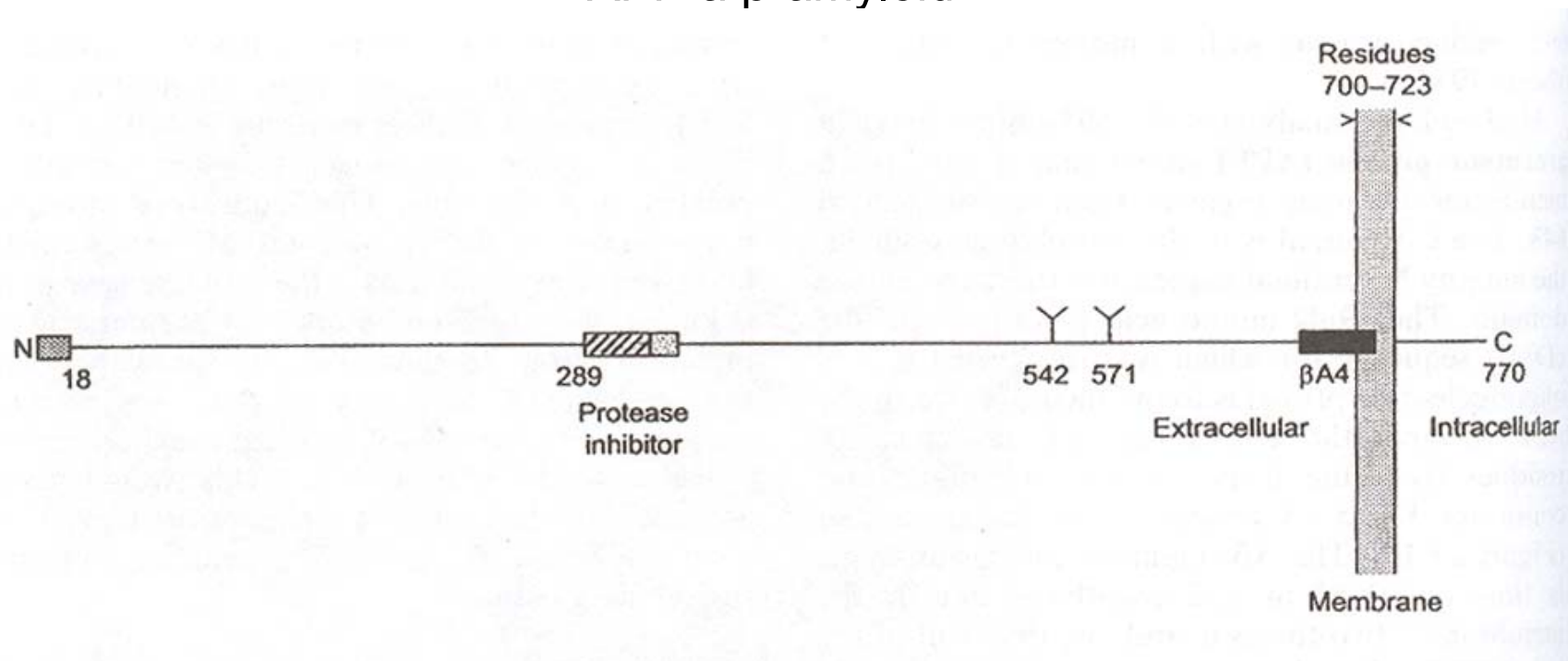
Alzheimer's disease

APP – “amyloid precursor protein”

- transmembránový protein
- alternativní sestřih - 4 různě dlouhé proteiny (695, 714, 770, 751 AK)
- exprese v mnoha buněčných typech včetně neuronů a gliových buněk
- spojuje transportní váčky a kinesin (axoplasmatický transport)
- APP 695 a 751 stimuluje proliferaci fibroblastů, APP751 stimuluje růst neuritů
- A β fragment (β -amyloid) – 39-42 aa APP – část extracelulární a část transmembránové domény
- APP i A β fragment v presynaptických terminálech, uvolňovány do synaptické štěrbině po stimulaci neuronu, schopny stimulovat postsynaptický neuron (mají tedy synaptickou aktivitu)

Alzheimer's disease

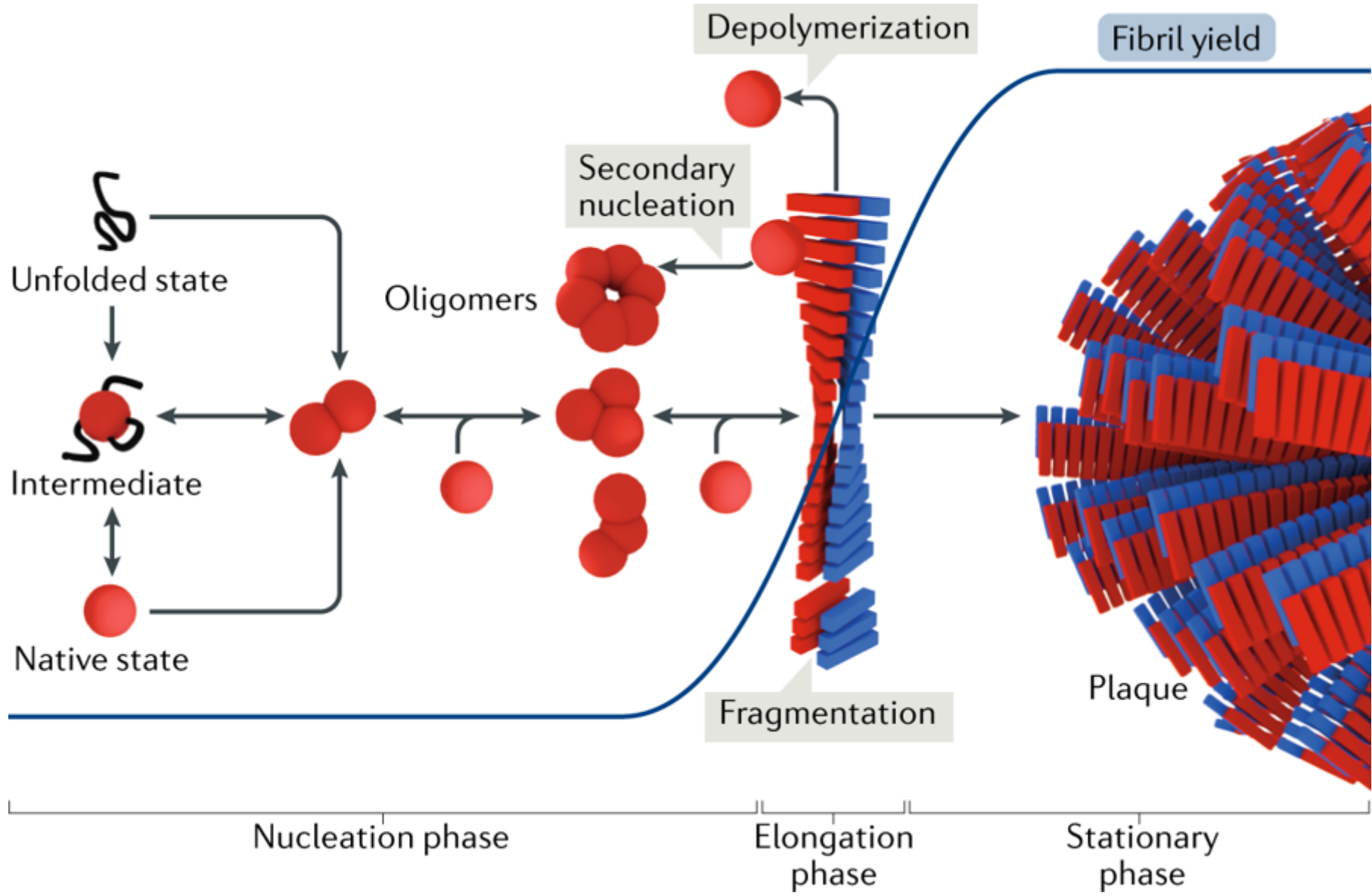
APP a β -amyloid

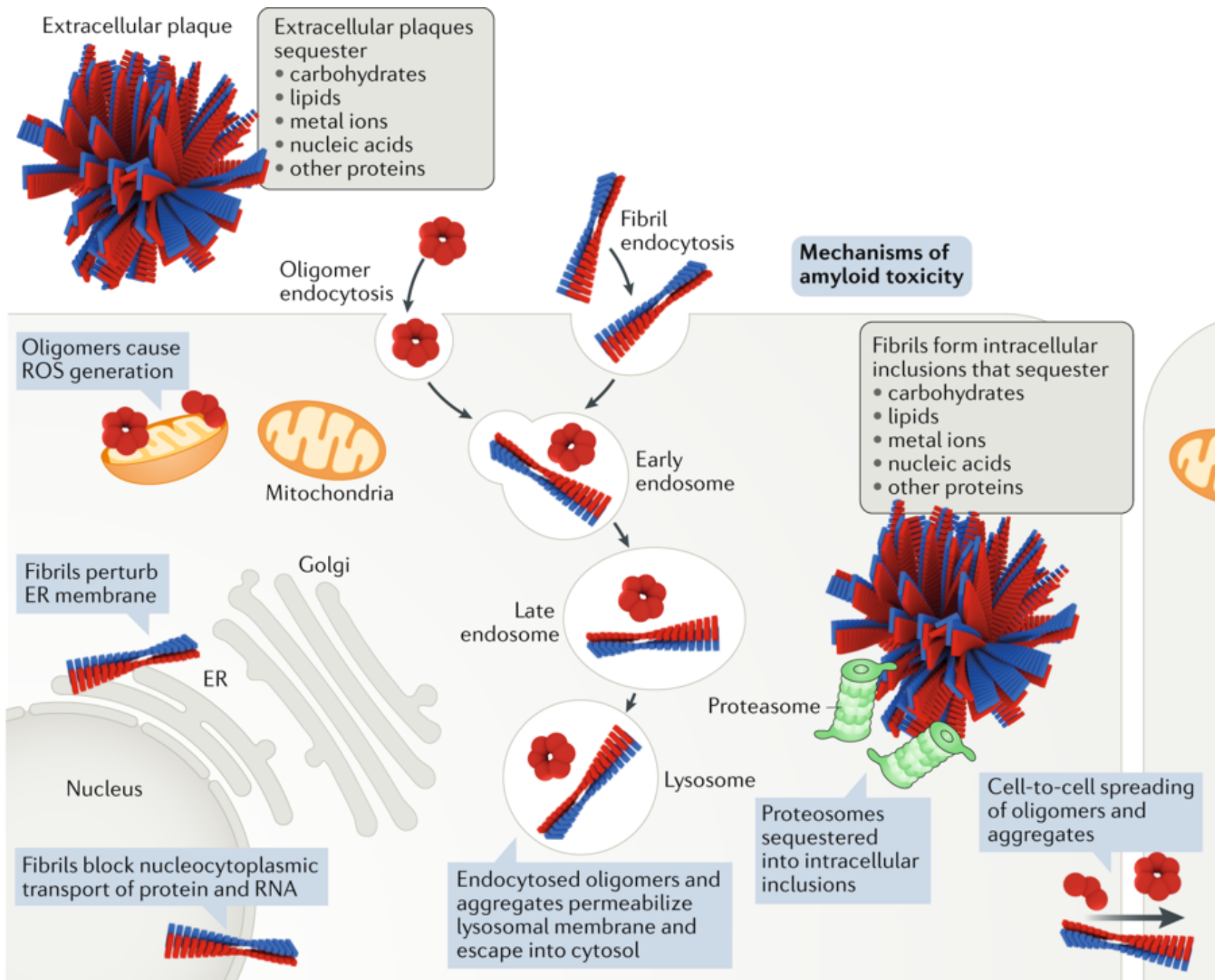


Alzheimer's disease

Toxicita A β fragmentů

- ve vysoké koncentraci toxické u tkáňových kultur
- modifikace aktivity cdk5
- indukce apoptózy přes aktivaci kaspázy-12
- A β fragmenty precipitovány lokálně vyššími koncentracemi kovů
- indukce tvorby peroxidu vodíku → oxidativní stres





Alzheimer's disease

APP gen – chromozóm 21 → téměř všichni pacienti s Downovým syndromem pokud žijí nad 40 let mají symptomy AD (3 kopie *APP*)

- mutace v *APP* – asociace s výskytem časně formy AD

Preseniliny (geny *PS1* a *PS2*)

- mutace asociovány s výskytem časně formy AD

- polymorfismy asociovány se zvýšeným rizikem

- lokalizace v endoplasmatickém retikulu, Golgiho aparátu a na membráně

- funkce - (homolog u *C. elegans* ovlivňuje „membrane trafficking“)

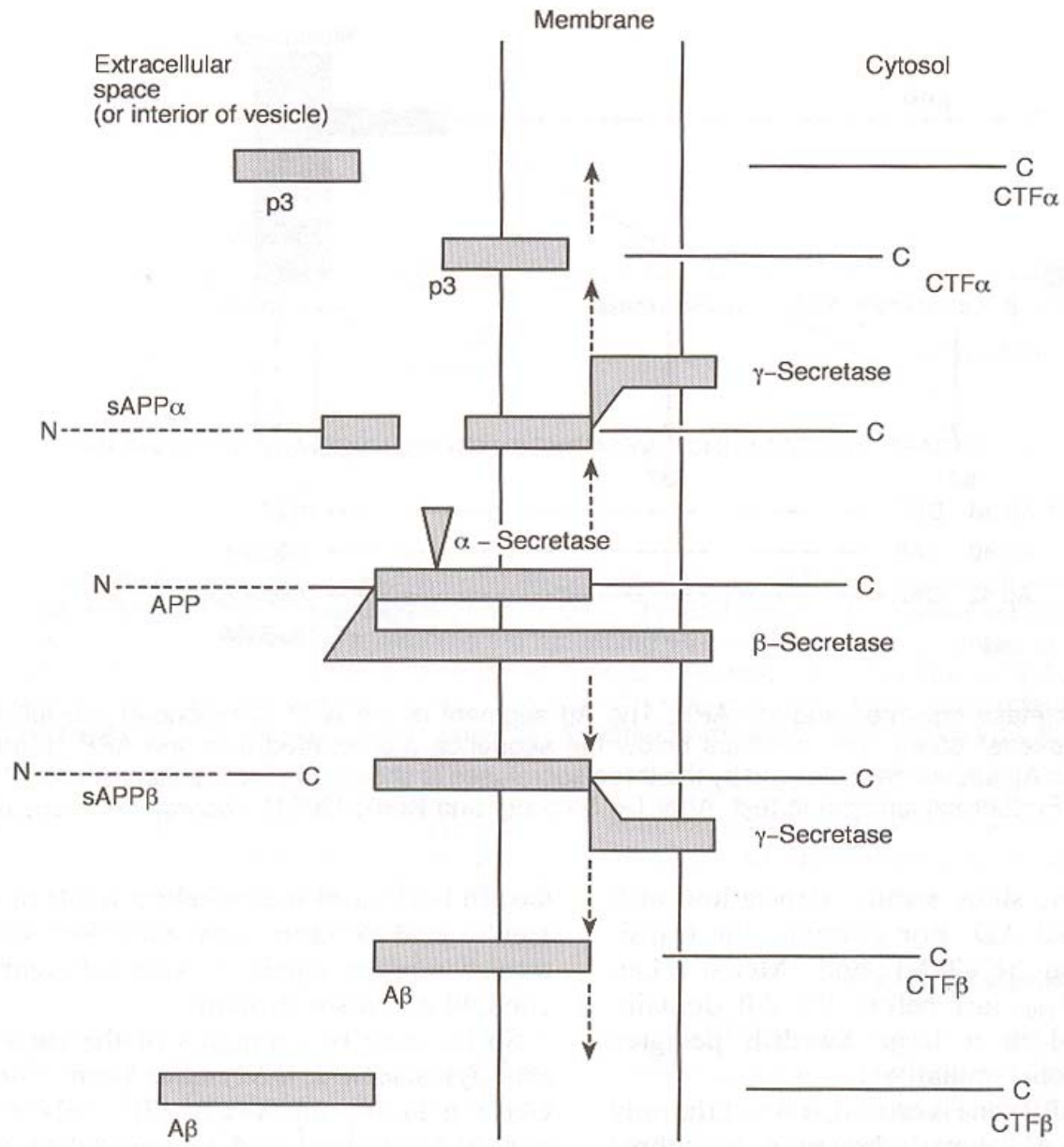
- adheze, Notch signalizace

- mutace *PS1* a *PS2* – amyloidóza → ovlivňují intracelulární sestavování a štěpení *APP*, fungují jako složky gamma-sekretáz)

Alzheimer's disease

Sekretázy – štěpí APP v sekretorických váčcích během axoplasmatického transportu

- α – štěpí APP 16 AK od N-konce A β sekvence
- β – štěpí na N-konci A β sekvence (BACE)
- γ – štěpí C-konec v membráně
- BACE - aspartátová proteáza navázaná na membránu Golgi a endosomů
 - štěpí lépe některé mutanty APP – β -sekretáza
 - KO myši neukládají β -amyloid
- γ – multiproteinový komplex na membráně s preseniliny (katalytická funkce), štěpí APP na různých místech → A β 38, 40 a 42 (42 je nejvíce agresivní při tvorbě plaku)
- OK štěpení APP - nejprve α štěpí APP na rozpustný APP α , který difunduje do extracelulárního prostoru, γ pak štěpí C-terminální fragment, který difunduje do cytosolu, zbylý p3 do extracelulárního prostoru – štěpení obvykle během axoplasmického transportu (extracel. prostor je tedy transportní váček jež následně exocytován)
- “maligní štěpení” – β odštěpí sAPP β a poté γ odštěpí CTFbeta a zůstane A β fragment, mutantní formy APP a presenilinů zvyšují proporci A β 42 – po exocytóze vesikul se dostává do extracelulárního prostoru, kde může agregovat
- Heterogenní abeta fragmenty u zdravých i u AD, u AD větší poměr abeta1-42/abeta1-40,



Alzheimer's disease

Gen Apolipoprotein E

- proteinové izoformy E2, E3, E4, (AK na pozicích 112 a 158)
- E4 – riziko pro AD
- v CNS exprese převážně v astrocytech
- důležitý pro příjem a redistribuci fosfolipidů a cholesterolu buňkou
- lipidy důležité pro integritu membrán, opravy, remodelaci synapsí, růstu neuritů
- E4 - nejméně efektivní v příjmu cholesterolu, v podpoře růstu neuritů
- E4 – nejnižší exprese CAT (cholinergní marker) v hipokampu
 - cholinergní systém tvořen dlouhými vlákny – citlivá na poškození
- - tento systém bývá poškozen u AD
- apo E interaguje s tau a A β , E4 nejvíce indukuje tvorbu amyloidu (vliv na konformaci a agregaci a clearance A β)
- porušení integrity membrán – iniciace kaskády vedoucí k depozici amyloidu

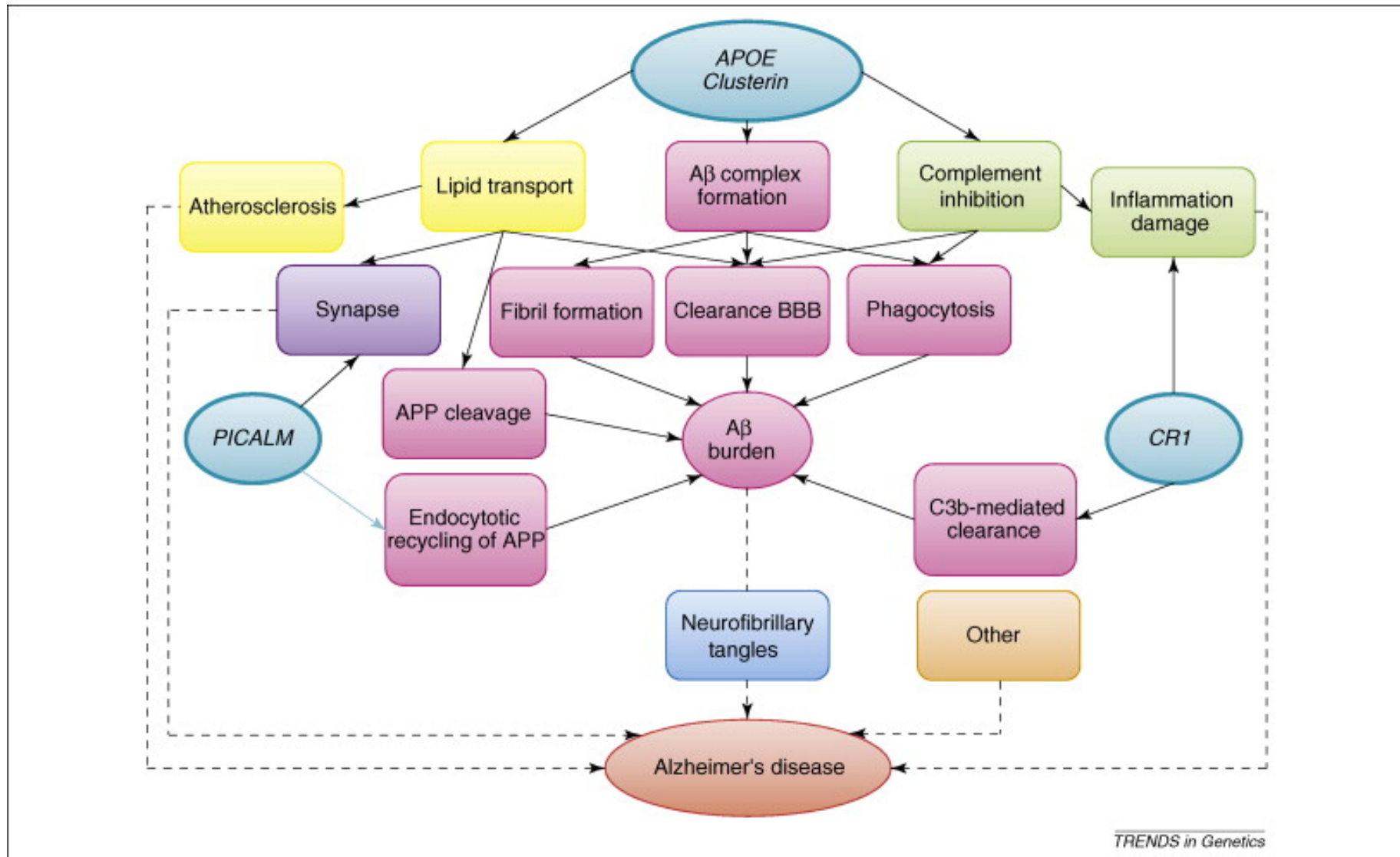
Alzheimer's disease

Mozek – BBB – ma svůj vlastní metabolismus cholesterolu – gliové buňky

- apo E izoformy – liší se účinností sekrece, vazbou lipidů, vazbou na receptory
- myš s E4 izoformou – více plaků
 - nejmenší afinita k beta amyloidu
- lipoproteinové receptory (některé i pro clearance APP a beta amyloidu)
- ABC transportéry - další cesta přenosu lipoproteinů do neuronu
- apo E-containing lipoproteiny – důležité pro axonal growth
 - regulace apoptózy – protektivita
 - odstranění apoptotic bodies
- E4 nejvíce neurotoxická – nejméně neuroprotektivní

clusterin (apoJ) – molekulární chaperon v Golgi, i sekretovaná forma
- váže beta-amyloid, vliv na clearance beta-amyloidu
- navíc vazba lipidů a jejich clearance přes receptory

...



Alzheimer's disease

Měďnaté ionty - ionty kovů důležité pro fungování NS

– regulují expresi APP, regulace aktivity a exprese BACE1

– akumulace v placích, podpora akumulace, agregace a neurotoxicity β -amyloidu (podobně i Zn)

- regulace fosforylace tau

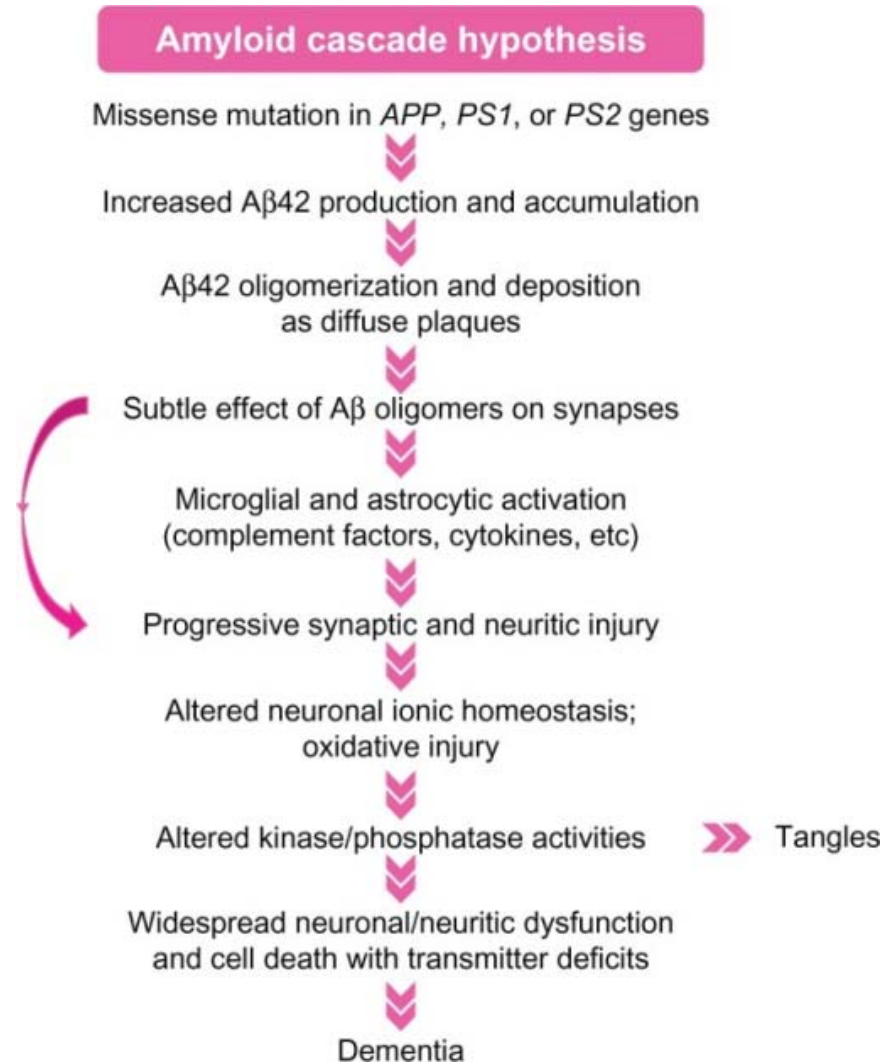
AD – oxidativní stres - příčina nebo následek???

APP – schopnost redukovat měďnaté ionty a jejich uptake/efflux,

- změny jeho exprese v modelech – změny v hladinách měďnatých iontů

Některé regulátory homeostáze měďnatých iontů – v klinických testech pro léčbu AD

Akumulace beta-amyloidu – předchází a iniciuje fosforylaci Tau (aktivace kináz – CDK5 - GSK3β)
fosforylace tau – destabilizace mikrotubulů – porucha synapsí





Causes?

Several competing hypotheses:

Cholinergic hypothesis

Caused by reduced synthesis of acetylcholine
Destruction of these neurons causes disruptions in distant neuronal networks (perception, memory, judgment)

Amyloid hypothesis

Abnormal breakdown; buildup of amyloid beta deposits
Damaged amyloid proteins build to toxic levels, causing cell damage and death

Tau hypothesis

Caused by tau protein abnormalities
Formation of neurofibrillary tangles

Cause of Alzheimer's disease

01

Amyloid hypothesis

02

Cholinergic hypothesis

03

Tau hypothesis

04

The metal ions hypothesis
The involvement of oxidative
Stress and others

Tau hypothesis

- The *tau hypothesis* is the idea that tau protein abnormalities initiate the disease cascade.
- In this model, hyperphosphorylated tau begins to pair with other threads of tau. Eventually, they form neurofibrillary tangles inside nerve cell bodies.
- When this occurs, the microtubules disintegrate, collapsing the neuron's transport system.
- This may result first in malfunctions in biochemical communication between neurons and later in the death of the cells.

Infekční agens

- Spirochety
- Chlamydie
- HSV-1
- Herpesvirus

- Zánět (příčina/důsledek ?)

Abeta – antimikrobiální funkce

Cholinergic hypothesis

- The cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease states that **degeneration of cholinergic neurons** in the **basal forebrain nuclei** causes disturbances in presynaptic cholinergic terminals in the **hippocampus and neocortex**, which is important for memory disturbances and other cognitive symptoms.
- Potentiation of the activity of the central cholinergic pathway is one strategy for the symptomatic treatment of cognitive dysfunction in AD.

Alzheimer's disease

Terapie – schválené terapie (i v klinických testech) zatím spíš léčba symptomů
- neovlivňují patogenní mechanismus nemoci – vliv na neurotransmisi

Modulátory – acetylcholin (agonisté receptorů, inhibitory acetylcholinesterázy)
- glutamát (antagonisté NMDAR)
- serotonin (antagonisté 5-HT₆ receptoru)
- dopamin (MAO inhibitory)

Možné terapie – prevence tvorby A β
- blokování agregace plaků
- rozklad již vytvořených plaků
- snížení fosforylace a agregace tau

2010

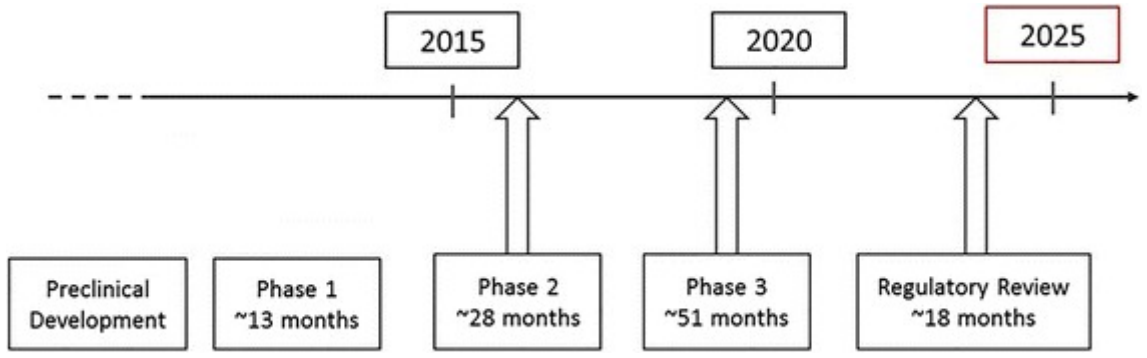
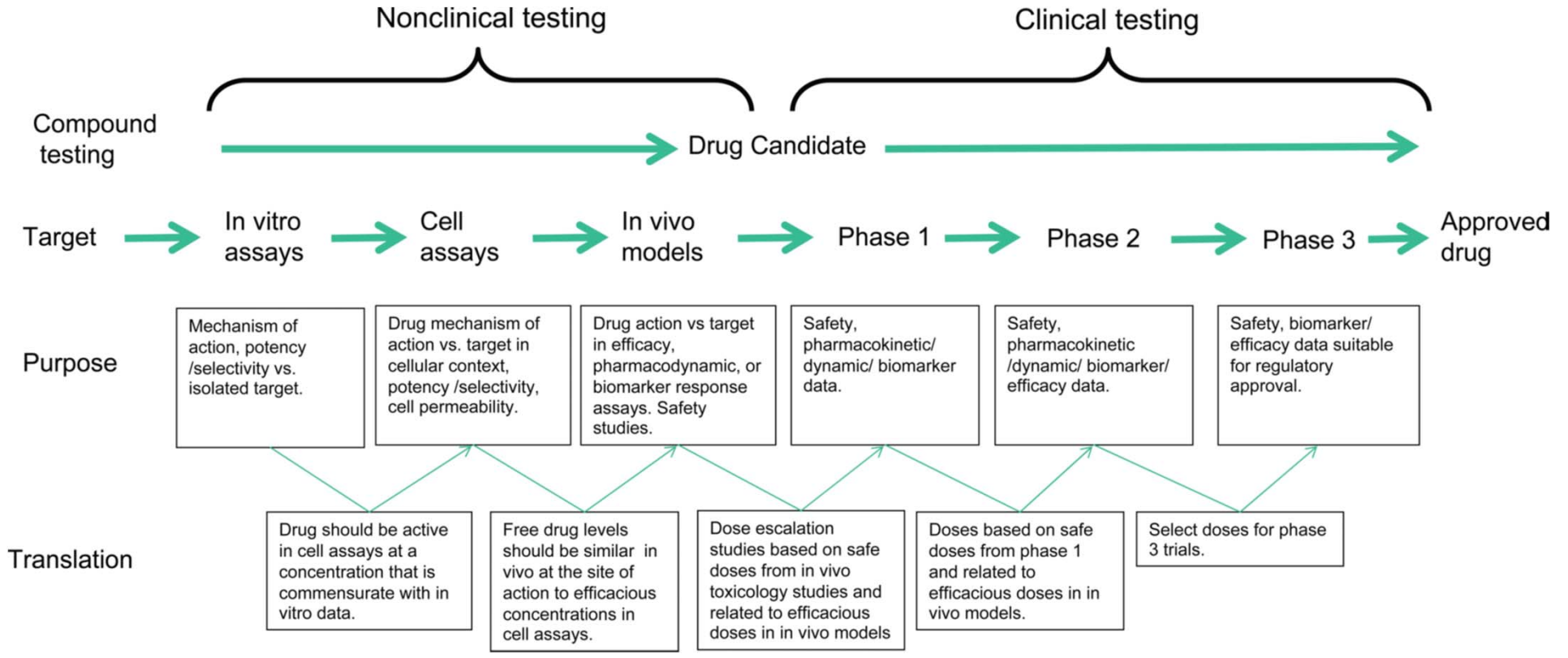
Table 1: Selected Alzheimer's disease drug development programs

Drug	Mechanism of Action	Stage of Development
Tramiprosate	Direct A β binding to prevent A β aggregation	Completed Phase III/discontinued
ACC-001	Active A β vaccination	Phase II (safety, proof of concept)
Bapineuzumab	Anti-A β monoclonal antibodies	Phase III (efficacy in AD)
IgIV	Anti-A β polyclonal antibodies	Phase III (efficacy in AD)
PF-04494700	RAGE Inhibitor	Phase II (safety, proof of concept)
Tarenflurbil	γ -secretase modulator	Completed Phase III/discontinued
Semagacestat	γ -secretase inhibitor	Phase III (efficacy in AD)
Rember	Tau aggregation inhibitor	Entering Phase III (efficacy in AD)
NAP (AL-108)	Microtubule stabilizer	Phase II (safety, cognitive enhancement)
Dimebon	Mitochondrial stabilizer	Phase III (efficacy in AD)

2012

Drug	Mechanism of action relevant for AD	Phase of study	Result of study	Caveat of study
Rosiglitazone	β -secretase inhibition (?)	3	Ineffective	Lack of biomarker
Semagacestat	γ -secretase inhibition	3	Premature end	Severe adverse drug reaction
Tarenflurbil	γ -secretase modulation	3	Ineffective	Low potency, blood-brain barrier passage
Tramiprosate	Inhibition of A β oligomerization	3	Ineffective	–
Scyllo-Inositol	Inhibition of A β oligomerization	2	Ineffective	Biomarker change
Bapineuzumab	A β clearance	3	Ongoing	Vasogenic oedema, amyloid angiopathy
Solaneuzumab	A β clearance	3	Ongoing	–
Lithium	Inhibition of tau phosphorylation	2	Clinical improvement Decrease of P-tau in CSF	–
Methylthioninium chloride	Inhibition of tau aggregation	2	Clinical improvement with 60 mg day ⁻¹	Lack of biomarker
Nilvadipine	A β clearance	Open label	Clinical improvement	Lack of biomarker
Latrepiridne	Mitochondrial protection	3	Ineffective	–
		3	Ongoing (in association with other drugs)	–

- zatím ale žádný velký úspěch – chybí presymptomatický marker
- identifikace pacientů na počátku rozvoje AD ??????



	In vitro assays	Cell assays	In vivo models	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Tramiprosate	Data on primary mechanism of action & potency unclear. Some reported studies fail to replicate anti-A β aggregation properties.	Data on prevention of A β -induced cell toxicity but mechanism unclear & not clearly related to in vitro data.	Some semi-quantitative evidence for reduction in A β plaque, but free drug levels not measured.	Not reported.	Dose selection rationale unclear. CSF [drug] were > 20-fold A β levels. CSF A β levels were lowered dose-dependently, inconsistent with the mechanism of action.	No significant effects on primary outcome measures of ADAS-cog and CDR-sum of boxes. Target engagement not confirmed.
Tarenflurbil	No data.	Data on mechanism of action defined, dose responses published giving EC50 ~250uM. Data replicated by several groups.	Most data fail to support in vivo efficacy via the postulated mechanism of action. Brain levels of tarenflurbil when measured are below the EC50 level.	CSF levels of compound at highest dose are ~250-fold lower than EC50 levels. No reduction in CSF A β 42.	Subgroup analysis reveals a potential treatment effect on ADCS-ADL in mild AD: no significant effect on ADAS-cog or CDR-SB. Effects on CSF A β 42 not reported.	No significant effects on primary outcome measures of ADAS-cog and ADCS-ADL. Target engagement not confirmed.
Semagacestat	No data available before phase 3 trial. Subsequent data confirm mechanism of action and dose responses.	Data on mechanism of action and dose responses published. Data replicated by several groups.	Dose-dependent reduction in A β 40/42 demonstrated by multiple groups. No data on reduction of A β plaque in a therapeutic dosing paradigm.	SILK technology confirmed reduction of brain A β production in a dose-related manner. Proof of mechanism established.	Safety and tolerability study confirmed. Highest dose was tolerated although Notch inhibition effects were evident.	Significant worsening of disease. Target engagement confirmed.
Bapineuzumab	Antibody has nanomolar affinity for soluble A β and binds deposited A β . Epitope is A β 1-5.	Mechanism of action determined to be mediated via antibody binding and microglial activation.	Data demonstrate robust prevention of A β deposition, but no definitive data that existing A β plaque can be removed. Evidence of microhaemorrhage as a potential adverse event.	No data.	Safety and tolerability study confirmed ARIA to be dose limiting. Pooled analysis of all doses show some evidence for cognitive benefit. Evidence for reduction in brain A β and CSF ptau.	No significant effects on primary outcome measures of ADAS-cog and DAD. Significant reduction in ptau. No evidence for reduction of brain A β . Target engagement not confirmed.
Solanezumab	Antibody has picomolar affinity for soluble A β . Epitope is A β 16-24. Antibody sequesters A β in mixed solutions with ApoE and albumin.	No data.	Data demonstrate robust capture of peripheral A β , but data on clearance of deposited A β is weak and not replicated. No evidence for microhaemorrhage as a potential adverse event.	No data.	Safety, tolerability and biomarker studies confirmed capture of all peripheral A β and evidence for reduction in soluble A β 40 and mobilization of plaque. No ARIA detected.	No significant effects on primary outcome measures of ADAS-cog and ADCS-ADL. No effects on brain A β or CSF ptau. Target engagement confirmed.
IVIg/ Gammagard®	Anti- A β antibodies purified from IVIg inhibit A β fibril formation.	High anti-A β antibody concentrations activate microglial mediated clearance of A β plaque ex vivo.	Some evidence that IVIg administration to APP/PS1 transgenic mice results in human antibody reaching the brain parenchyma, but no evidence for binding to A β plaque or plaque clearance.	No data.	Several clinical studies were in very small numbers of patients, without placebo controls. A dose ranging study showed no significant capture of peripheral A β at any dose.	No significant effects on primary outcome measures of ADAS-cog and ADCS-ADL (data not published). Target engagement not confirmed.

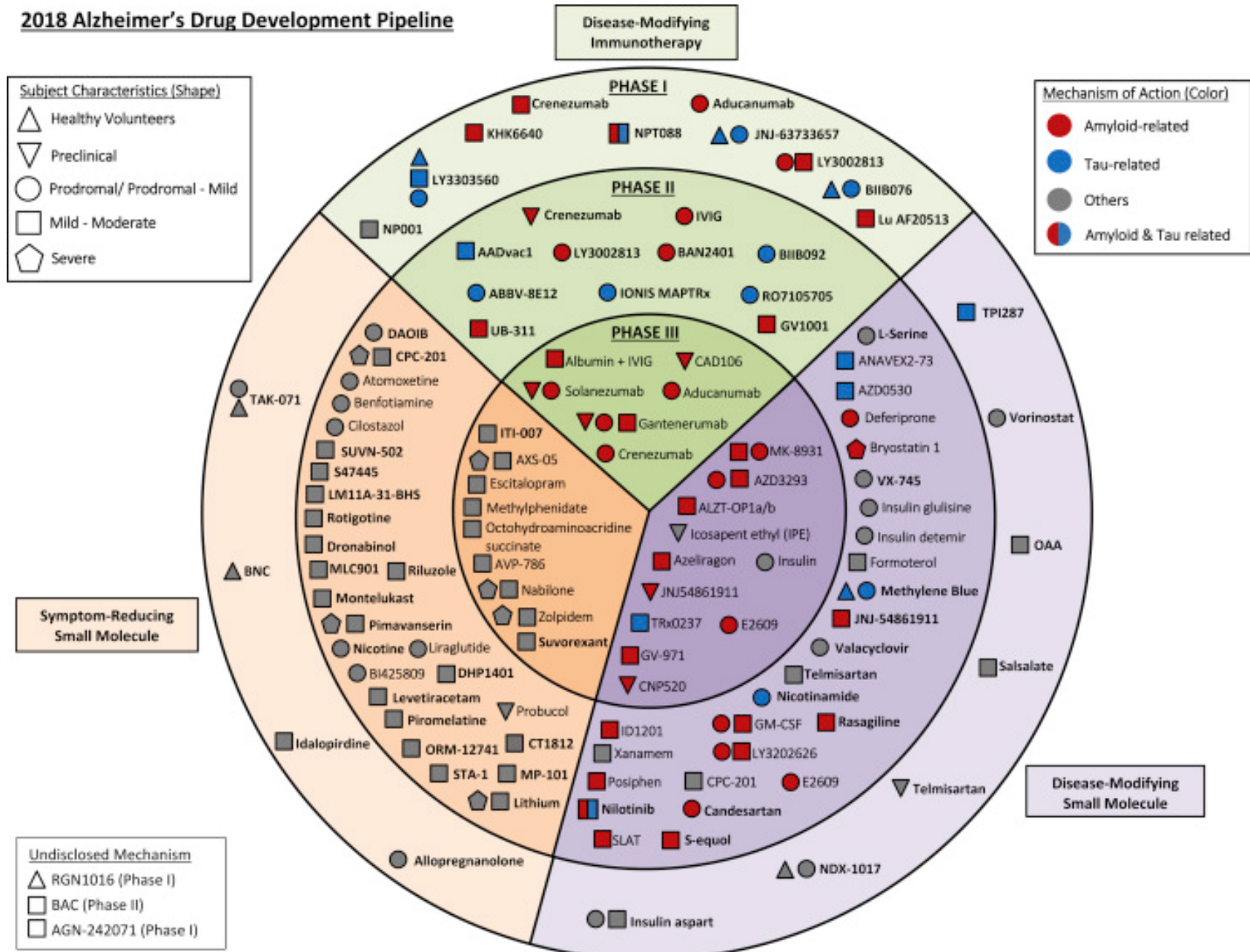
2016

Table 1
Current status of selected anti-Alzheimer's drugs in clinical trials.

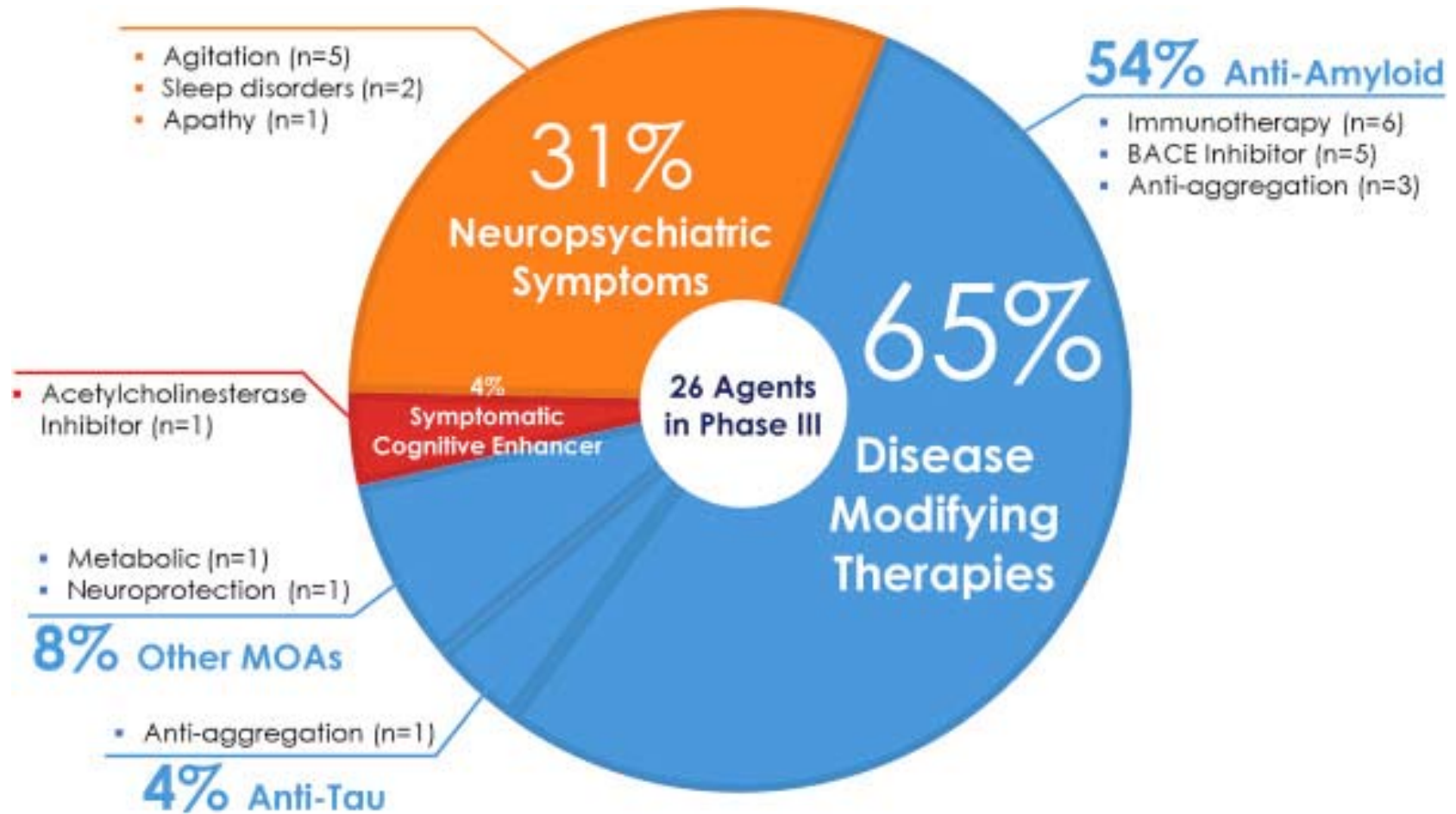
Drug	Mechanism of action	Clinical stage	Status
AN-1792	Anti-A β vaccine	Phase II	Discontinued
CAD106	Anti-A β vaccine	Phase II	Terminated
ACC-001	Anti-A β vaccine	Phase II	Terminated
Bapineuzumab	Humanized monoclonal anti-A β antibody	Phase III	Discontinued
Solanezumab	Humanized monoclonal anti-A β antibody	Phase III and II/III	Ongoing
Gantenerumab	Humanized monoclonal anti-A β antibody	Phase II/III	Ongoing
Crenezumab	Humanized monoclonal anti-A β antibody	Phase II	Ongoing
IVIG	Human polyclonal anti-A β antibody	Phase III	Ongoing
GSK933776	Humanized monoclonal anti-A β antibody	Phase I	Terminated
BAN-21	Humanized monoclonal anti-A β antibody	Phase I/II	Ongoing
AADvac1	Anti-tau vaccine	Phase I	Ongoing
ACI-35	Anti-tau vaccine	Phase I	Ongoing
Semagacestat	γ -Secretase inhibitor	Phase III	Discontinued
Avagacestat	γ -Secretase modulator	Phase II	Discontinued
Begacestat	γ -Secretase modulator	Phase I	Terminated
NIC5-15	γ -Secretase modulator	Phase II	Ongoing
CHF-5074	γ -Secretase modulator	Phase II	Terminated
MK-8931	β -Secretase inhibitor	Phase II/III	Ongoing
LY2886721	β -Secretase inhibitor	Phase II	Discontinued
AZD 3293	β -Secretase inhibitor	Phase II/III	Ongoing
LY3314814	β -Secretase inhibitor	Phase II/III	Ongoing
E2609	β -Secretase inhibitor	Phase II/III	Ongoing
Tideglusib	GSK-3 β inhibitor	Phase II	Terminated
Intranasal Humulin R	GSK-3 β inhibitor	Phase II	Ongoing
Intranasal glulizine	GSK-3 β inhibitor	Phase II	Terminated
Idalopirdine with donepezil	5-HT $_6$ receptor antagonist	Phase III	Ongoing
SB742457 with donepezil	5-HT $_6$ receptor antagonist	Phase II	Terminated
ABT-288	H $_3$ receptor antagonist	Phase II	Terminated
GSK239512	H $_3$ receptor antagonist	Phase II	Terminated
Azeliragon	RAGE inhibitor	Phase III	Ongoing
Encenidine	α 7-nAChR inhibitor	Phase III	Ongoing
Nivaldipine	Calcium antagonist	Phase III	Ongoing

2018

2018 Alzheimer's Drug Development Pipeline



2018



2020

Alzheon Inc. (Martin Tolar)

ALZ-801 – 3. fáze klinických testů

- tramiprosate derivát

- nejvyšší účinnost u nositelů E4 alely apoE

Tramiprosate – potlačuje agregaci oligomerů beta-amyloidu přímou vazbou

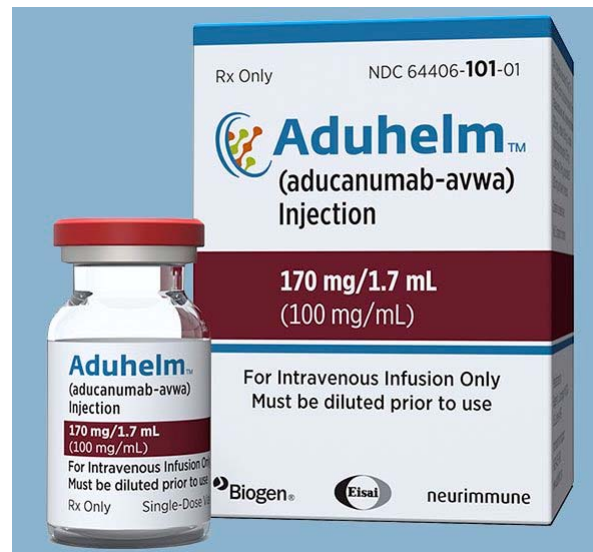


The image shows a screenshot of a Forbes article. At the top, the Forbes logo is on the left, and navigation links for 'BYZNYS A MILIARDÁŘI', 'TECHNOLOGIE', 'LIFE', 'JAK BÝT LEPŠÍ', 'WOMAN', 'SPECIÁLY A ŽEBŘÍČKY', and 'PODCASTY' are in the center. A search icon and a 'PŘEDPLATNÉ' button are on the right. The main content area features a large photograph of a smiling man in a dark suit and light blue shirt, holding a small white pill in his right hand. To the left of the photo, the text reads: 'BYZNYS Český neurolog věří, že má lék na alzheimera. Do látky investoval i miliardář Frolík'. Below this text, it says '3 minuty čtení'.

2021

FDA schválila ADUHELM (aducanumab) pro terapii AD

- monoklonální protilátka proti abeta
- zrychlené řízení (kontroverze) – schválení proti doporučení expertů
 - účinnost, vedlejší efekty
 - rezignace expertů, kteří se účastnili hodnocení



Priony

- sporadické
- dědičné
- získané

Table 21.1 Prion diseases

Human diseases

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD)

Variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD)

Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome (GSS)

Kuru

Fatal familial insomnia (FFI)

Fatal sporadic insomnia (FSI)

Animal diseases

Scrapie (sheep)

Bovine spongiform encephalopathy (BSE)

Feline spongiform encephalopathy (FSE)

Transmissible mink encephalopathy (TME)

Exotic ungulate encephalopathy (EUE) (nyala, oryx)

Chronic wasting disease (CWD) (mule, deer, elk)

Priony

- typická spongiformní (vakuolizace buněk) degenerace šedé hmoty
- poruchy pohybu, paměti, ataxie
- plaky (nerozpuštěné depozity proteinů) – velmi podobné amyloidním plakům
- progresivní ztráta funkce neuronů

Protein PrP^c – glykoprotein na membráně, exprese v mnoha typech buněk

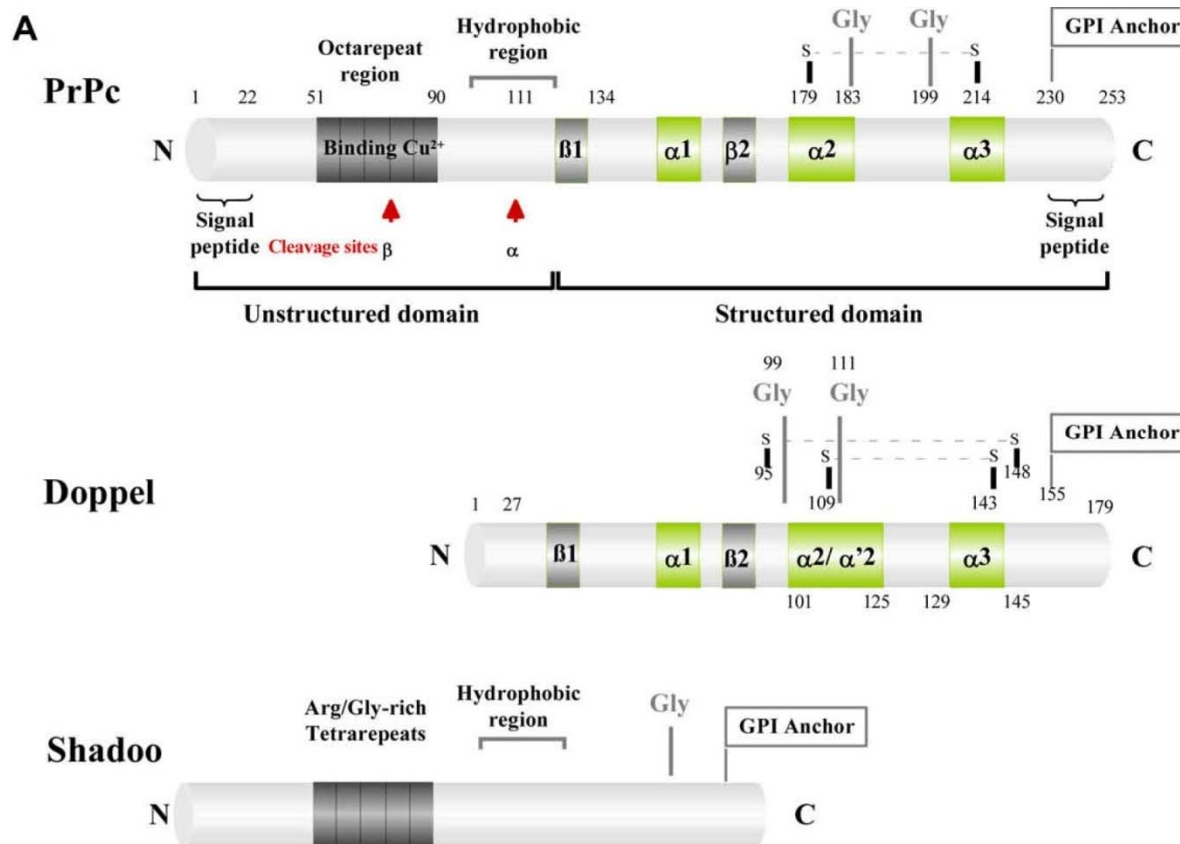
- neurony a glie – hodně v synapsích
- evolučně vysoce konzervativní

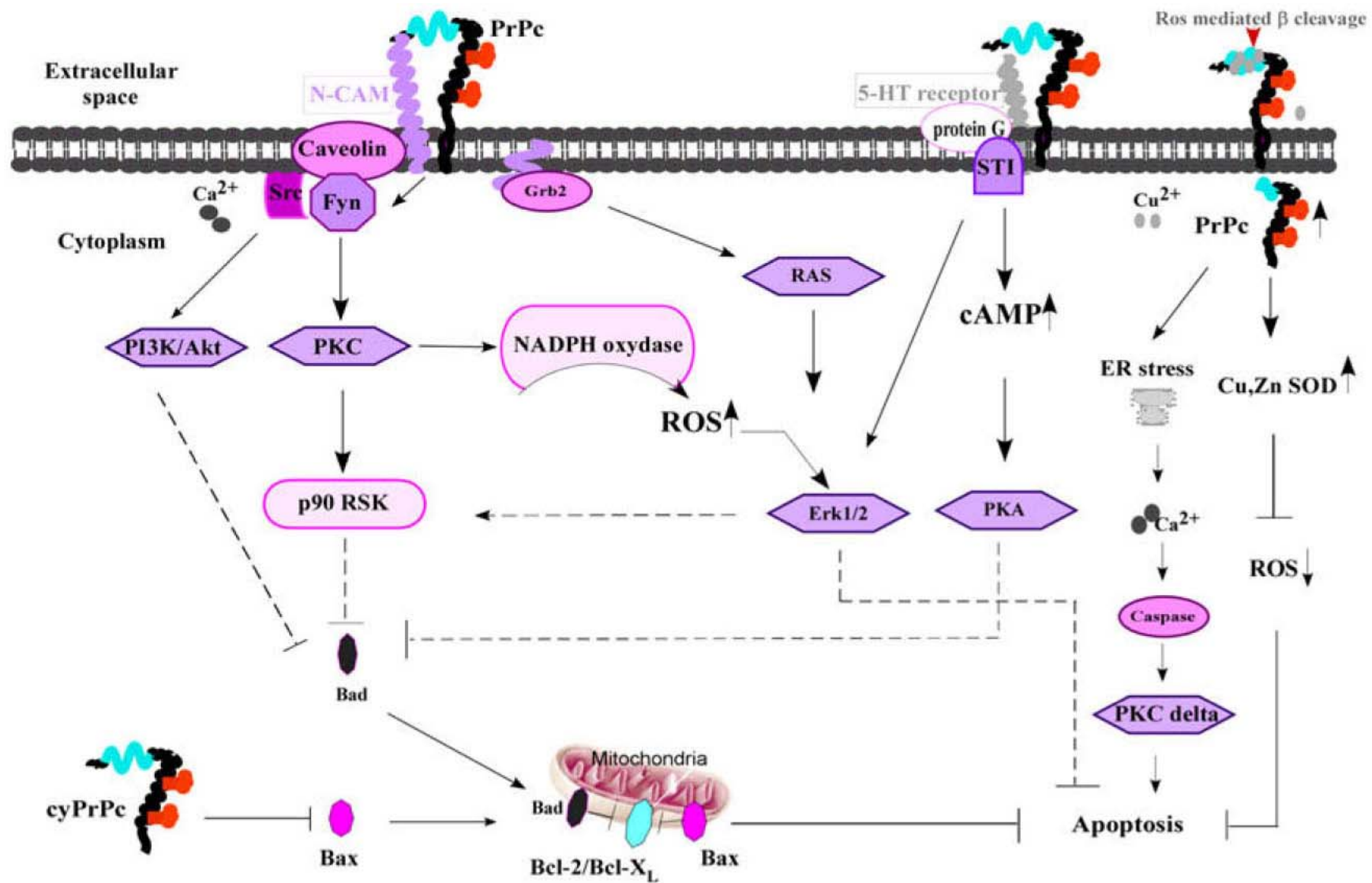
možné funkce: - vazba dvojmocných iontů kovů (Cu, Zn, Mn, Ni) – protekce před oxidativním stresem

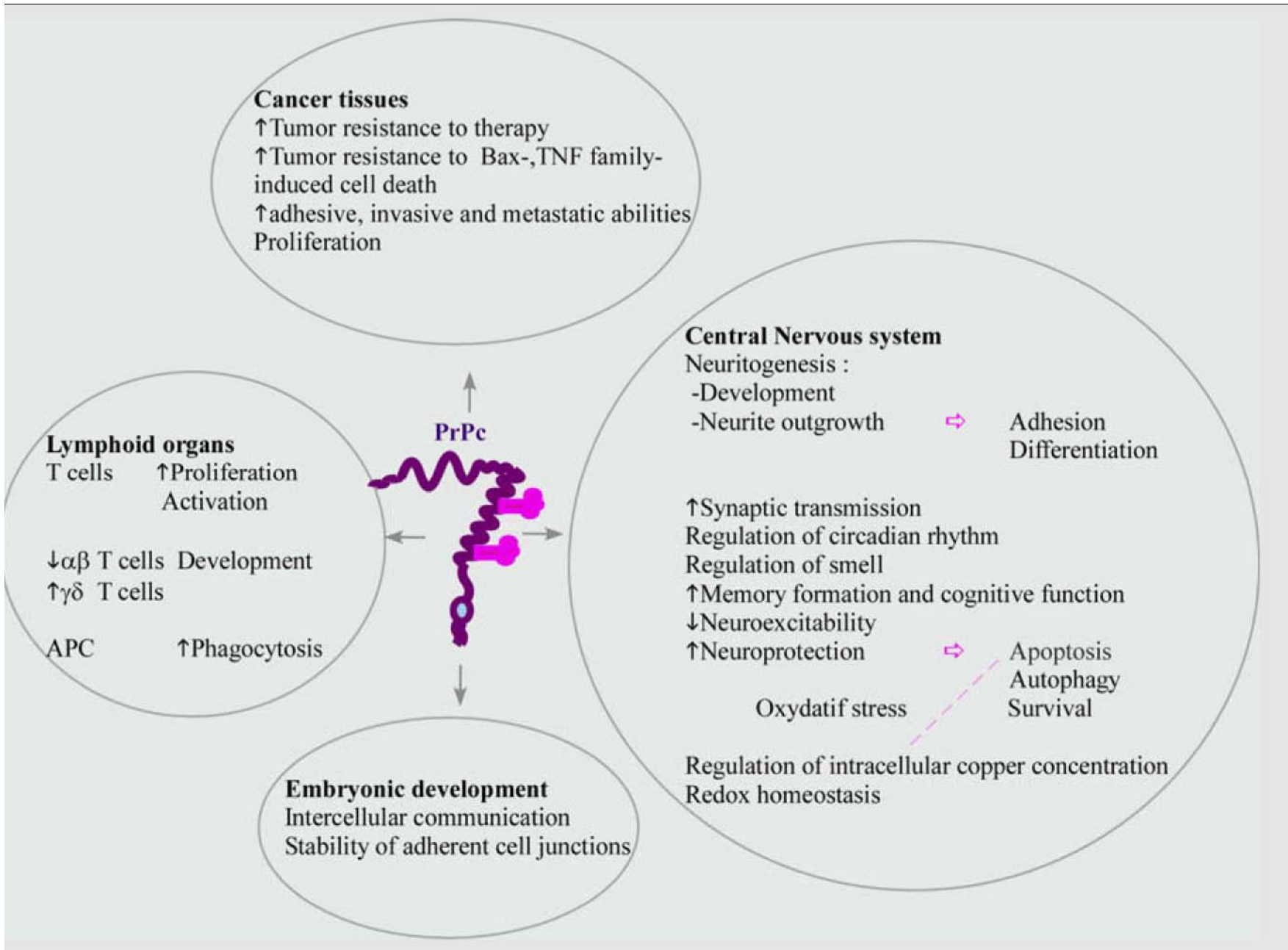
- vazba N-CAMs – vliv na růst neuritů
- antiapoptotický (Bcl-2 homologie)
- receptor napojený na signalizace
- regulace cirkadiálních rytmů
- regulace LTP v hipokampu – poruchy učení a paměti
- neuroprotektivní úloha
- myelinizace periferních neuronů

Priony

- PrPc nejen v CNS ale i v jiných tkáních
- u člověka popsány 4 prionové geny (jeden se asi nepřepisuje, další dva ne moc prostudovány)
- mutace toho základního PNRP – různé prionové choroby

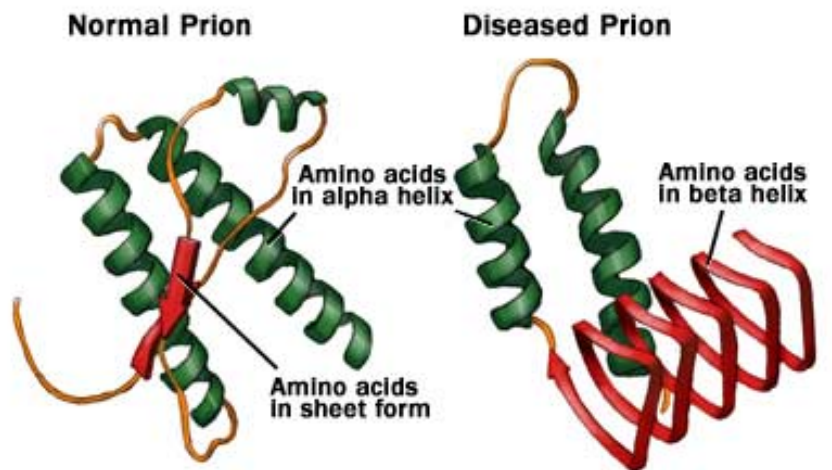




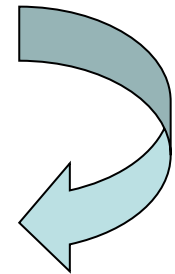


Priony

- Mutace genu *PrP* – dědičné formy prionových chorob
- Polymorfismy v genu *PrP* - ovlivňují průběh choroby a pravděpodobnost nákazy
- $PrP^c \rightarrow PrP^{sc}$ (změna v 3D struktuře extracel. domény (α -helix \rightarrow β -skládaný list))
- PrP^{sc} agregace \rightarrow tvorba plaků – přenos mozkomíšním mokem
- PrP^{sc} může „transformovat“ molekuly PrP^c na PrP^{sc} (konformační změna)



„replikace“ prionů



- *PrP* KO myši – odolné vůči infekci PrP^{sc}
– degenerace Purkyňových buněk v mozečku

Priony a CNS

A) Změny neurotransmise

- Jednou z prvních změn je ztráta GABA-neuronů, akumulace PrP^{Sc} v synapsích – snížení GABA transmise
- u CJD – v některých částech mozku naopak zvýšená serotonergické stimulace

B) Ztráta synapsí – snížení exprese proteinů (synapsin,-1 syntaxin,-1 SNAP-25,)

C) Atrofie dendritů (Notch signalizace)

D) Smrt neuronů – otázka zda je PrP^{Sc} neurotoxický sám o sobě dosud nejednoznačná

- PrP^C ochrana před oxidativním stresem, antiapoptotická aktivita
- možná aktivace mikroglíí a zánět
- apoptóza i autofagie

Priony

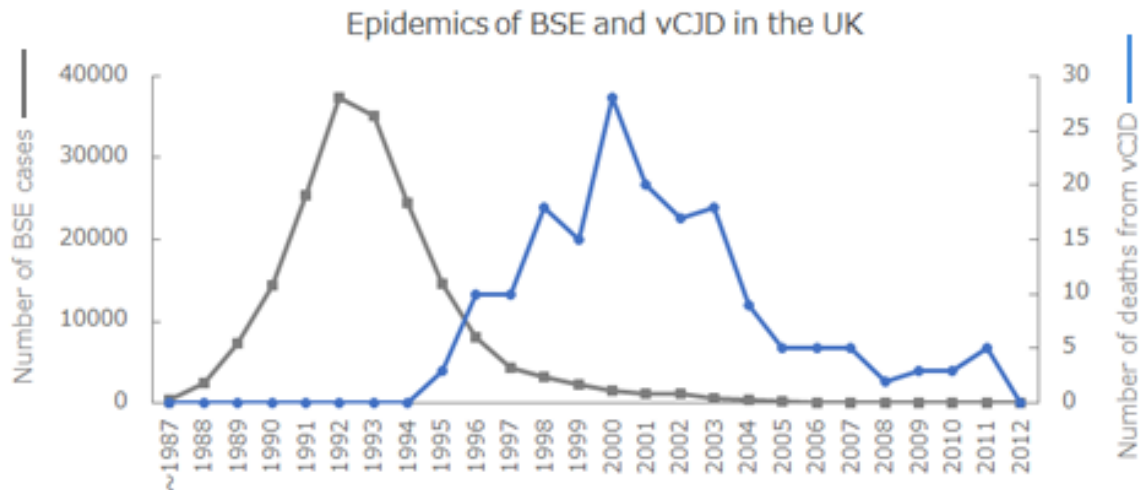
Přenos – většinou potravou

- iatrogenní (lékaři) – neurochirurgické operace, růst hormon, transfúze (vCJD)

- BSE – původ asi v potravě připravené ze scrapie-infikovaných mozků zvířat

- injekčně lze přenést na kočku, antilopu, norka, myš

- nákaza vCJD u lidí v devadesátých letech v UK – odvozená od BSE pandemie



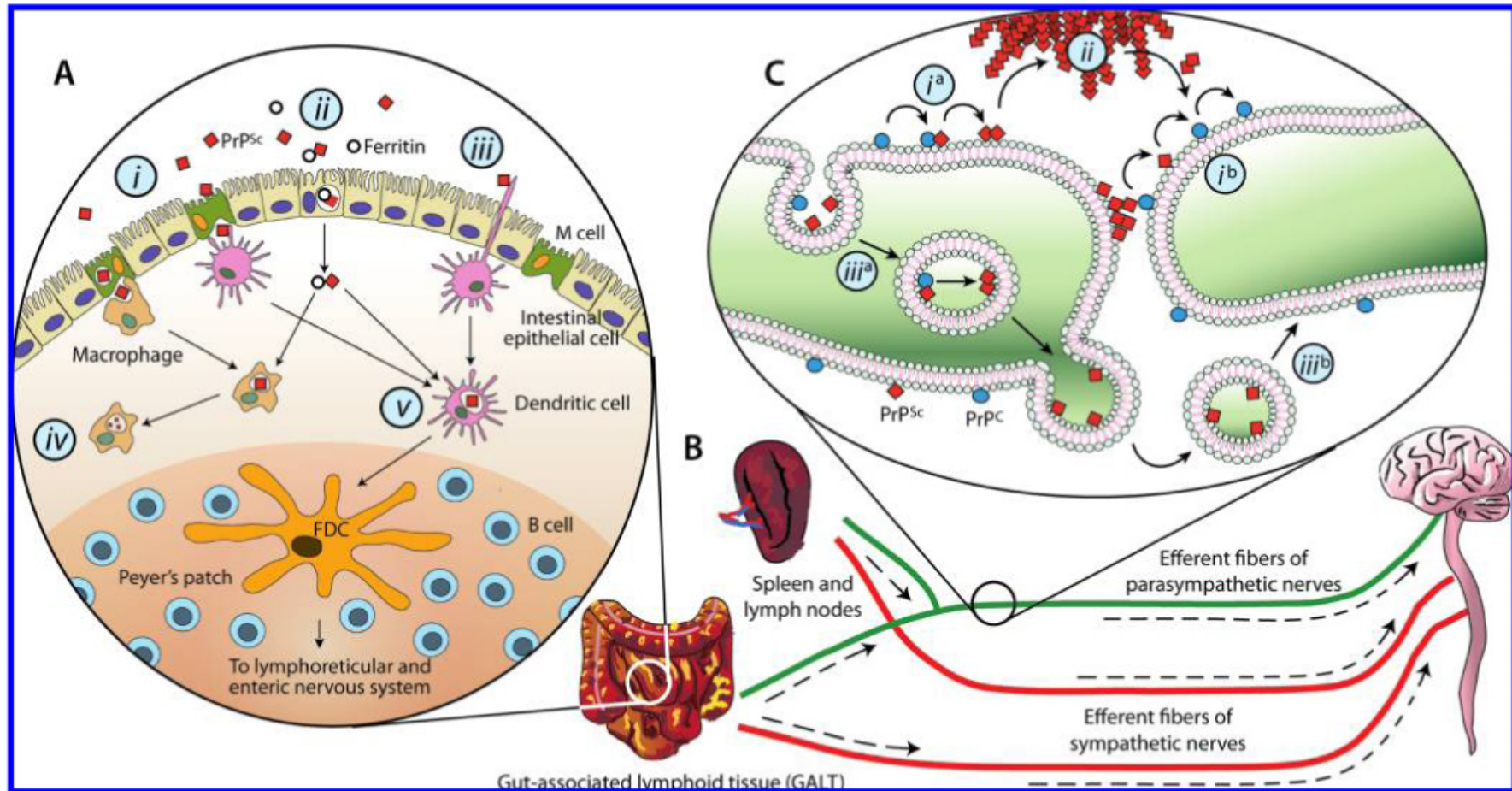


FIGURE 1: Schematic representation of the potential mechanism of neuroinvasion in transmissible spongiform encephalopathies. (A) Initial uptake of the TSE agent from the intestinal lumen has been proposed to occur through a number of alternative mechanisms, including M cell transcytosis (i), ferritin-dependent transcytosis through intestinal epithelial cells (ii), or via direct capture by dendritic cells (iii). While phagocytic cells such as macrophages appear to degrade PrP^{Sc} (iv), dendritic cells may deliver the TSE agent to follicular dendritic cells (FDCs) where early accumulation of PrP^{Sc} occurs (v). (B) After amplification of the TSE agent in lymphoid tissue such as the GALT and spleen, invasion of the nervous system is believed to proceed through peripheral nerves. Retrograde transport of the TSE agent is believed to occur along two distinct pathways, following efferent fibers of the sympathetic and parasympathetic nerves to the CNS. (C) Retrograde transport and propagation of PrP^{Sc} along neuronal processes may occur by stepwise interactions along the cell surface (i^a and i^b), via extracellular deposits (ii), or by vesicle-mediated mechanisms (iii^a and iii^b). See the text for details.

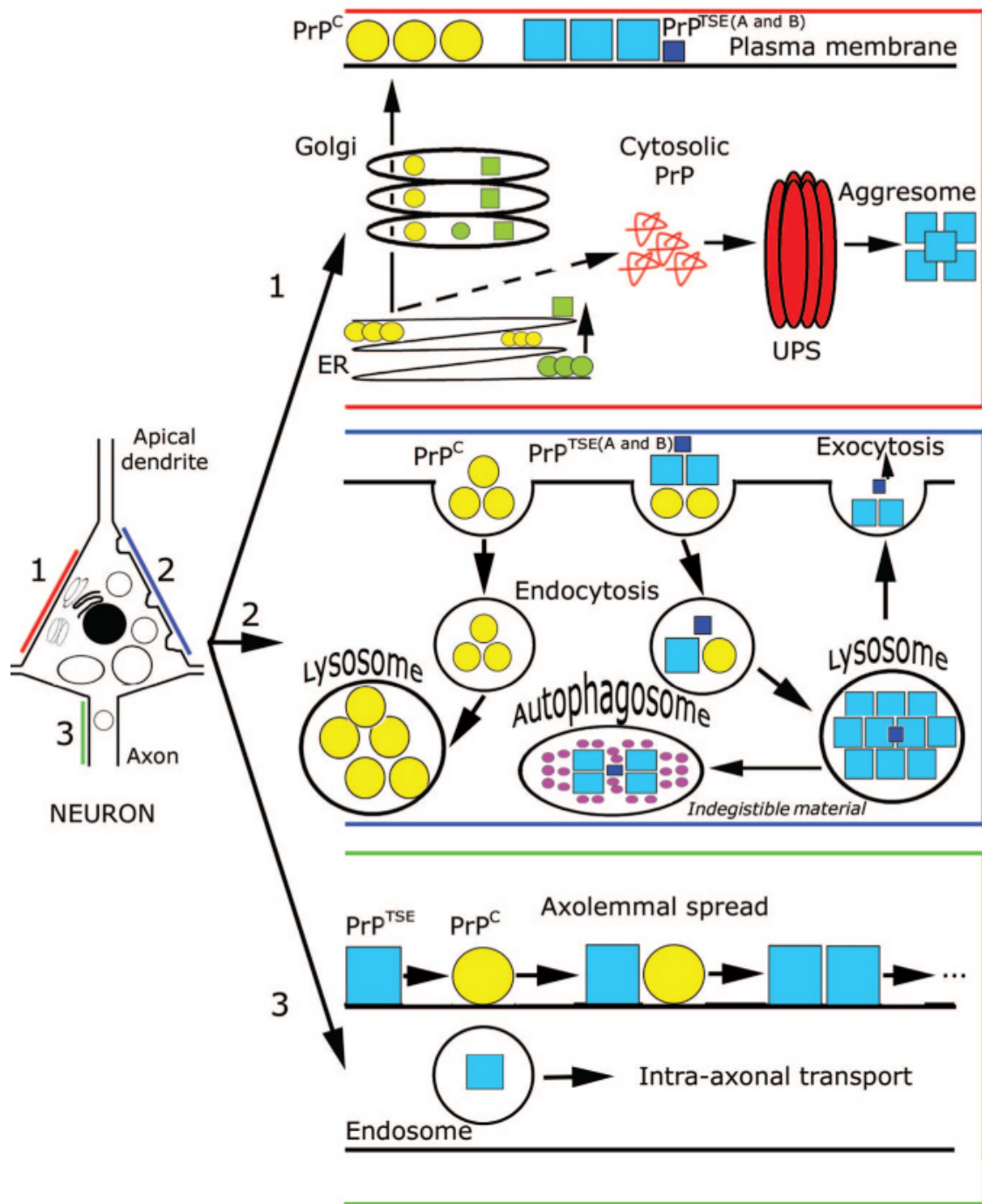


Figure 1. Summary of cytopathology and PrP processing pathways. Pathway 1 (intracellular PrP processing, red): The PrP^C polypeptide (yellow circles), including genetic mutants (green circles), is synthesized in the ER, processed in the Golgi apparatus, and then carried in its mature form to the cell surface where most of it is found in lipid rafts. Generation of PrP^{TSE}, consisting of a mixture of dominant and subdominant types (blue and dark blue boxes, A and B), from PrP^C would occur after the arrival of PrP^C at the cell surface. Another hypothetical pathway would form misfolded cytosolic PrP, associated with neurotoxicity, involving the ubiquitin-proteasome system and forming aggresomes.^{21,22,51} The same would be promoted by mutant PrP^{TSE} (green quadrangles). Pathway 2 (processing of external PrP^C and PrP^{TSE}, blue): PrP^C from the plasma membrane is internalized and processed in lysosomes. Exogenous PrP^{TSE}, consisting of a mixture of dominant and subdominant types (blue and dark blue boxes, A and B), leads to conformational change of PrP^C before or during internalization via endosomes. Overloading of the endosomal-lysosomal system may lead to accumulation of indigestible material or exocytosis of PrP^{TSE} that forms extracellular aggregated deposits that presumably lack direct neurotoxic effects. This process may be accompanied by an outburst of lysosomal enzymes leading to tissue damage. The detailed delineation of endosomal and lysosomal compartments is omitted for clarity. Pathway 3 (spread of PrP^{TSE}, green): Endosomes may transport PrP^{TSE} in the axons, in addition to domino-like spread of PrP^{TSE} axolemmally.

Priony

Mezidruhová bariéra – přenos na jiný organismus – obvykle pozdější nástup choroby

Př. z myši na křečka (opačně nejde) – po vypuknutí choroby jakási adaptace a dál přenos už s kratší inkubační dobou

- Vliv sekvence prion proteinu a prionových kmenů

Prionové kmeny – různé symptomy, inkubační doba, patologie u stejného druhu

- různé konformace PrP^{sc} (konformační polymorfismus)
- různá glykosylace

př. Přenos CJD prionů OK do myši s transgenním lidským prionovým genem ale nikoli do wt myši

vCJD prion naopak OK do wt myši a obtížně do transgenní myši

Sekvence prionu – pouze určité konformace v rámci druhu – pro přenos mezidruhy musí tento typ konformace existovat i tam

Priony a Alzheimer

AD – problém hlavně oligomerizace abeta fragmentů
- Abeta42 snadněji oligomerizuje než Abeta40

PrP^c – receptor pro tyto oligomery

Podobnost AD a CJD – extracelulární depozity

apoE genotyp rizikový faktor, apoE v placích u obou chorob
fosforylace tau (vJCD)

PrP^c – negativní regulátor beta-sekretázy, mutace v PNRP genu – asociace s AD

Deprese

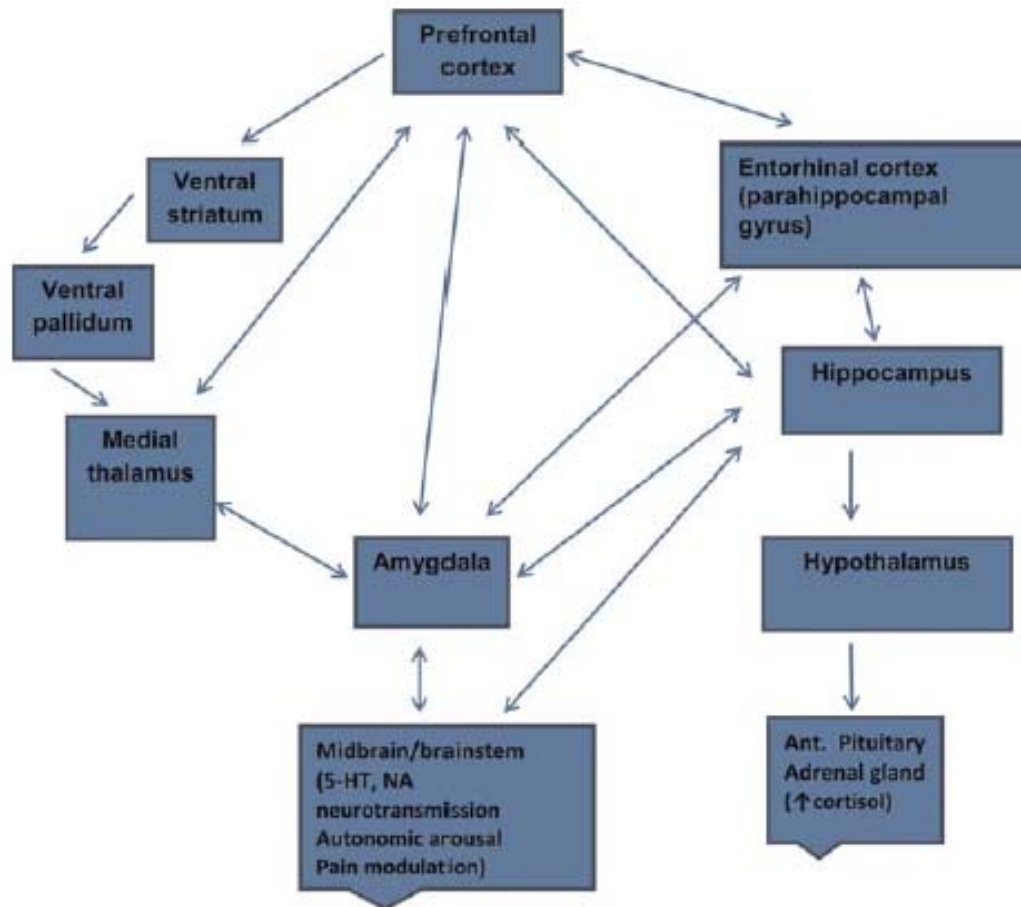
celá řada chorob, typů, symptomů – abnormální pocit smutku, zoufalství, porucha příjmu potravy, porucha kontroly váhy, poruchy spánku, špatná koncentrace, pocity viny, snížený sexuální apetit

Studium dvojčat a rodinné studie - dědičné faktory

Rizikovým faktorem celé řady onemocnění – ICHS, diabetes ...

Genetické faktory:

- mutace a polymorfismy v - BDNF, serotoninový transportér (5HTTLPR), GSK3 β , COMT
- monoaminoxidáza A, metabotropický glutamátový receptor 3



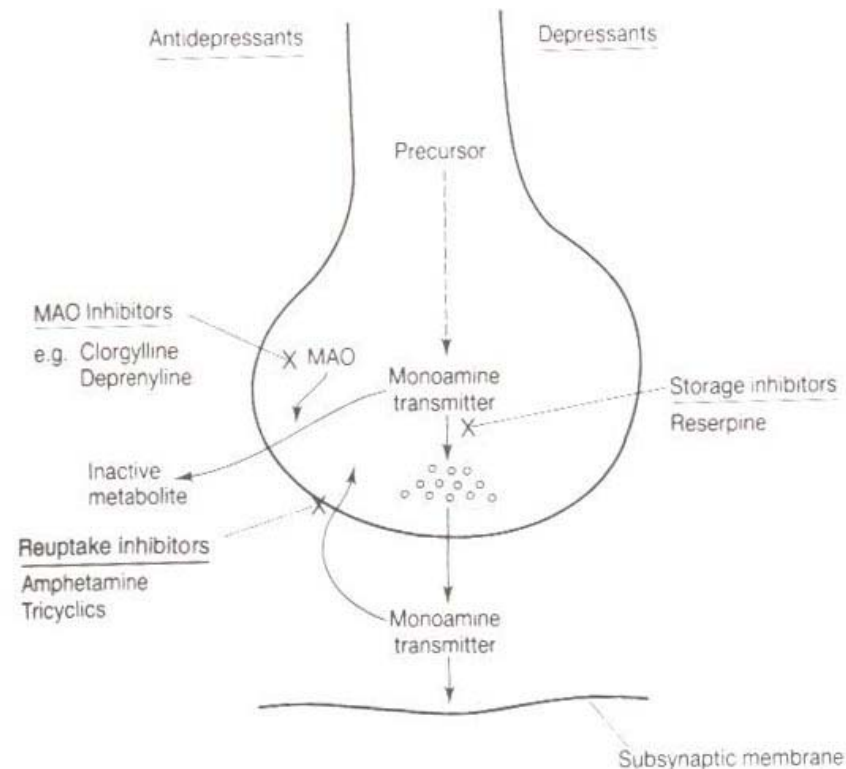
- PFC, amygdala a hipokampus nejvíce studovány v souvislosti s depresemi

Table 1 Functional and structural changes in the limbic and PFC areas implicated in depression.

Substrate	Volume	Histological changes	Metabolic activity	Antidepressant effects
Orbital/VM PFC	↓	↓	↑	
Anterior cingulate cortex	↓			↓ Metabolic activity
Hippocampus	↓	↓		↑ Volume
Amygdala	↓?			↓ Metabolic activity
DL PFC	↓	↓	↓	

Deprese

- často spojeny s imbalancí v syntéze, sekreci a odpovědi na neurotransmitter – noradrenalin
 - dopamin
 - serotonin
 - acetylcholin
- Stres, zánět (imunologické příčiny), genetika, deregulace trofických faktorů (BDNF...)
- Látky, které depletují monoaminy – indukce deprese
- Látky, které inhibují reuptake nebo degradaci monoaminů – antidepresiva



Deprese

- Acetylcholin – opačný vliv – antidepressiva s anticholinergickým účinkem
- Velmi používané léky jsou látky blokující uptake serotoninu – málo vedlejších efektů
 - Prozac

Dlouhodobý stres – spouštěč deprese – krátkodobý stres – overexprese monoaminů
- dlouhodobý stres – deplece monoaminergických synapsí

	Drugs	Proposed mechanism of action
Selective serotonin reuptake inhibitors	Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline	Selectively inhibits the reuptake of serotonin
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, nortriptyline, protriptyline, trimipramine	Nonselectively inhibits the reuptake of monoamines, including serotonin, dopamine, and norepinephrine
Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor	Bupropion	Inhibits the reuptake of norepinephrine and dopamine
Serotonin modulator	Nefazodone, trazodone	Primarily antagonises 5-HT ₂ receptors
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors	Desvenlafaxine, duloxetine, venlafaxine	Inhibits the reuptake of serotonin and norepinephrine
Noradrenergic and specific serotonergic modulator	Mirtazapine	Primarily antagonises α -2 and 5-HT _{2C} receptors
Serotonin reuptake inhibitor and 5-HT _{1A} -receptor partial agonist	Vilazodone	Potently and selectively inhibits serotonin reuptake and acts as a partial agonist at the 5-HT _{1A} receptor
MAO inhibitors	Isocarboxazid, phenylzine, tranylcypromine; Selegiline	Nonselectively inhibits enzymes (MAO-A and MAO-B) involved in the breakdown of monoamines, including serotonin, dopamine, and norepinephrine MAO-B selective inhibitor

FDA=US Food and Drug Administration. MAO=monoamine oxidase. 5-HT=serotonin.

Table: Antidepressants approved by the FDA