

ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ
Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Β. ΜΠΡΑΒΟΥ, ΙΑΤΡΟΣ, ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
Εργαστήριο-Ανατομικής-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

- **Νευροεκφύλιση: διαταραχή της δομής-λειτουργίας των νευρώνων**
- **Με τον όρο νευροεκφυλιστικές παθήσεις περιλαμβάνονται παθήσεις του ΝΣ όπου υπάρχει πρωτοπαθής εκφύλιση νευρώνων σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές**
- **Δεν συμπεριλαμβάνονται παθήσεις που προσβάλουν το έλυτρο μυελίνης και παθήσεις όπως νεοπλάσματα, τραύμα, ισχαιμία και λοιμώξεις όπου η εκφύλιση των νευρώνων είναι δευτεροπαθής.**

Ιστορική αναδρομή-Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Η νευρολογία το 1969 βασιζόταν κυρίως στην φυσική εξέταση για την διάγνωση των νευρολογικών παθήσεων. CT, MRI PET δεν ήταν τότε διαθέσιμα. Οι παθολογοανατομικές μελέτες του εγκεφάλου βασίζονταν σε απλές χρώσεις και παρά το γεγονός ότι η ανοσοιστοχημεία άρχισε να εφαρμόζεται το 1970 ο ανθρώπινος εγκέφαλος αγνοείτο μέχρι το 1980.

- Μεγάλη ανακάλυψη αποτέλεσε το εύρημα ότι σε ασθενείς με PD εκφυλίζονται οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες στην μέλαινα ουσία και ραβδωτό σώμα και έρευνες που ξεκίνησαν το 1950 οδήγησαν στην χρήση της L-dopa στους ασθενείς με PD το 1968. **Η έρευνα στο πεδίο των νευροδιαβιβαστών** συνεχίστηκε και το 1973 βρέθηκε ότι στην HD υπάρχει μείωση των επιπέδων του GABA στο ραβδωτό σώμα αλλά η χορήγηση αγωνιστών GABA δεν βοήθησε του ασθενείς με HD. Μειωμένα επίπεδα ακετυλοχολίνης στον εγκεφαλικό φλοιό των ασθενών με AD. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης είναι φάρμακα που χορηγούνται σήμερα στους ασθενείς με AD.

Ιστορική αναδρομή-Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

•Από το 1980 και μετά άρχισε έντονα η έρευνα για την φύση των εγκλείστων και των πλακών στην AD. Το 1984 ανακαλύφθηκε ότι οι πλάκες περιέχουν β αμυλοειδές πεπτίδιο και εν συνεχεία ότι τα νευροινιδιακά εγκλειστα πρωτεΐνη tau. Εν συνεχεία με την βοήθεια της ανοσοιστοχημείας βρέθηκε ότι συσσωρεύσεις πρωτεϊνών ανευρίσκονται σε πολλές νευροεκφυλιστικές παθήσεις και άρχισε να ταυτοποιούνται οι πρωτεΐνες που δημιουργούν εγκλειστα και εξωκυττάρια εναποθέσεις. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί στο γιατί και πώς οι πρωτεΐνες αυτές συσσωρεύονται (chaperons, proteasome, autophagy, μιτοχονδρια) και με ποιο μηχανισμό οδηγούν στην εκφύλιση των νευρώνων.

•Ταυτόχρονα έγινε επανάσταση στις απεικονιστικές μεθόδους και στην γενετική. Το 1993 απομονώθηκε το γονίδιο στο χρωμόσωμα 4 που ευθύνεται για την HD και ταυτόχρονα άρχισαν να ανακαλύπτονται όλο και περισσότερα γονίδια που ευθύνονται για οικογενείς μορφές νευροεκφυλιστικών παθήσεων: percenilin 1995 για AD, a-synuclein 1999 για PD. Η προσπάθεια τα τελευταία χρόνια είναι να διευκρινιστεί η λειτουργία των φυσιολογικών και μεταλλαγμένων πρωτεϊνών με σκοπό να διαλευκανθεί η παθογένεια των νόσων.

Κλασσική ταξινόμηση των νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Με βάση κύρια κλινική εικόνα και τοπογραφία των κυριάρχων αλλοιώσεων

- **Εγκεφαλικού Φλοιού Άνοια (AD), Χωρίς άνοια**
- **Βασικών γαγγλίων υποκινητικές (PD), υπερκινητικές (HD)**
- **Παρεγκεφαλίδας και των συνδέσεων της** παρεγκεφαλίδοφλοιική ατροφία (κύτταρα Purkinje cells και κάτω ελαία), γεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία (πολλαπλές δομές σε εγκεφαλικό φλοιό και παρεγκεφαλίδα) Friedreich ataxia (οπίσθιες στήλες NM, περιφερικά νεύρα, καρδιά).
Πολλές παθήσεις αυτής της κατηγορίας δεν μπορούν να ταξινομηθούν πχ Machado-Joseph disease (κατώτεροι και ανώτεροι κινητικοί νευρώνες, μέλαινα ουσία οδοντωτό σύστημα)
- **Σπονδυλικής στήλης ALS, σπονδυλική μυική ατροφία**

Ταξινόμηση των νευροεκφυλιστικών παθήσεων-

Προβλήματα της ταξινόμησης

- Μερικές εκατοντάδες παθήσεις.
- Αλληλεπικαλυπτομένη κλινική και παθολογοανατομική εικόνα. Άλλες παθήσεις προσβάλλουν πολλές περιοχές του ΚΝΣ και διαφορετικοί συνδυασμοί αλλοιώσεων την δεδομένη χρονική στιγμή μπορούν να δώσουν διαφορετική κλινική εικόνα.
- Πολλές παθήσεις χρειάζεται να εξελιχθούν πλήρως για να δώσουν την τυπική τοπογραφική και κλινική εικόνα.

Ταξινόμηση των νευροεκφυλιστικών παθήσεων-

Προβλήματα της ταξινόμησης

- Άνοια παρατηρείται εκτός από την AD και σε 50 άλλες παθήσεις πολλές από τις οποίες μη νευροεκφυλιστικές (τραύμα, λοίμωξη, ισχαιμία μεταβολικές διαταραχές)
- Παρκινσονισμός (τρόμος ηρεμίας, βραδυκινησία, δυσκαμψία διαταραχές στάσης) δεν παρατηρείται μόνο στην νόσο Parkinson αλλά σε πολλές παθήσεις των βασικών γαγγλίων . Σε μερικές ο παρκινσονισμός είναι το μόνο σύμπτωμα σε άλλες όπως τα parkinson-plus syndromes υπάρχουν σημεία παρεγκεφαλιδικής αταξίας (ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία), ορθοστατική υπόταση (Shy-Drager syndrome) ή παράλυση των οριζόντιων οφθαλμικών κινήσεων (progressive supranuclear palsy).

«Μοριακή» ταξινόμηση των νευροεκφυλιστικών παθήσεων

- Synucleinopathies:** PD, progressive supranuclear palsy, and diffuse Lewy body dementia
- Tauopathies:** corticobasal degeneration, frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), and Pick disease
- Prion diseases:** Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, and fetal familial Insomnia
- Trinucleotiderepeat diseases:** HD, spinal cerebellar atrophy and myotonic dystrophy

Αιτιολογία νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Η αιτιολογία των περισσότερων παθήσεων είναι άγνωστη αλλά και για εκείνες που η αιτία είναι γνωστή ο μηχανισμός που οδηγεί στην πάθηση βασίζεται σε υποθέσεις

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οικογενείς νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατούντα (HD, dentatorubral pallidoluysian atrophy) αυτοσωμικό υπολειπόμενο (οικογενής σπαστική παράλυση) , φυλοσύνδετο χαρακτήρα (σπονδυλική μυϊκή ατροφία) ή από την μητέρα (μιτοχονδριακή οπτική νευροπάθεια Leber). Υπάρχουν και οικογενείς-κληρονομούμενες περιπτώσεις AD, PD ALS (10%)

AD: percenillin, APP, PD: a-synuclein, parkin, HD: Huntingtin, ALS: superoxide dismutase-1 (SOD1),

Αιτιολογία νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Σποραδικές. Περιβαλλοντικοί παράγοντες πχ τοξικό συστατικό του φυτού *Cycas circinalis* που χρησιμοποιείται ως φαγητό ή φάρμακο από την φυλή Chamorros του Guam προκαλεί σύμπλεγμα PD-ALS . 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, παραπροϊόν κατά την σύνθεση μεπεριδίνης προκαλεί παρκινσονικό σύνδρομο ταυτόσημο με την PD. Ωστόσο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση νόσων με περιβαντολλογικούς παράγοντες και πιστεύεται ότι οι σποραδικές περιπτώσεις οφείλονται σε αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων

Ιστοπαθολογία νευροεκφυλιστικών παθήσεων

- **Απώλεια νευρώνων** και συνοδό **αντιδραστική γλοΐωση**
- **Εναπομείναντες νευρώνες ποικίλη μορφολογία:** φυσιολογικοί, διαταραχές μεγέθους σχήματος, πυκνωτικοί πυρήνες, διαταραχή οργανιδίων, διάχυση σωματίων Nissl, κενοδοπιώδες κυτταρόπλασμα
- Παρουσία ή όχι **ενδοκυττάρων πρωτεϊνικών εναποθέσεων-έγκλειστα** που βοηθούν στην ταυτοποίηση, αλλά και **εξωκυττάρων εναποθέσεων**
AD: ενδοκυττάρια neurofibrillary tangles NFT (tau) και εξωκυττάρια γεροντικές πλάκες (βΑΡ) ALS: cytoplasmic Bunina bodies, skein-like bodies. HD: nuclear and cytosolic inclusion). Ποικίλες μορφές PD που ταξινομούνται ανάλογα με την παρουσία ή όχι ενδονευρωνικών εγκλείστων-σωμάτια Lewy.
- Προσβάλλονται **συγκεκριμένοι πληθυσμοί νευρώνων-δομές εγκεφάλου**. Σε κάποιες παθήσεις οι πληθυσμοί των νευρώνων που προσβάλλονται συνδέονται ανατομικά και λειτουργικά-υπόθεση της διανευρωνικής μεταφοράς της εκφύλισης –οι μοριακοί μηχανισμοί όμως άγνωστοι

Ιστοπαθολογία νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Μηχανισμοί νευρωνικού θανάτου: παλαιά θεωρία απόπτωση (ενεργοποίηση ενδοκυττάρων σημάτων) ή νέκρωση (παθητική διαδικασία). Τώρα αναγνωρίζονται **πέντε μηχανισμοί νευρωνικού θανάτου:** απόπτωση, νέκρωση, αυτοφαγία, κυτταροπλασματικός θάνατος που συνοδεύονται από συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά και κυρίως διαμεσολαβούνται από διαφορετικούς μοριακούς μηχανισμούς-σημασία στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Κοινό γνώρισμα πολλών νευροεκφυλιστικών παθήσεων είναι η διαταραχή της αναδίπλωσης πρωτεϊνών και η συσσώρευση αυτών οδηγώντας στην δημιουργία χαρακτηριστικών ενδονευρωνικών εγκλείστων ή πλακών. Θεωρείται ότι οι πρωτεΐνες με διαταραχή της αναδίπλωσης έχουν τοξική δράση και επάγουν την εκφύλιση των νευρώνων.

Υπόθεση ότι οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις αποτελούν παθήσεις των πρωτεϊνών

Proteinopathies, protein misfolding diseases, protein aggregopathies

AD: β-AP στις senile plaques και πρωτεΐνη tau στα NFT

PD: α-synuclein, parkin στα σωμάτια Lewy

Taupathies (νοσος Pick, FTDP-17): πρωτεΐνη tau στα ενδονευρωνικά εγκλείστα

Prion diseases: prion proteins

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Συσσώρευση των πρωτεϊνών είναι πολυσταδιακή διαδικασία:

- Πρωτεΐνη (συγκεκριμένη σε κάθε νόσο) έχει διαταραχή της αναδίπλωσης/μετάλλαξη
- Δημιουργεί **διμερή και ολιγομερή**
- Περαιτέρω πολυμερισμός οδηγεί σε **πρωτοινίδια**
- Τα πρωτοινίδια συσσωρεύονται ακόμα περισσότερο σε **ίνες** που δημιουργούν τις **εναποθέσεις** με την μορφή ενδονευρωνικών εγκλείστων ή εξωκυτταρίων πλακών

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Κατά την συσσώρευση ενεργοποιούνται ενδοκυττάριοι μηχανισμοί «κάθαρσης-αποτοξίνωσης» που οδηγούν στην επαναδίπλωση ή στην αποδόμηση των διαταραγμένων πρωτεϊνών.

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι οι πρωτεΐνες συνοδοί (chaperons) και συστήματα που οδηγούν τις πρωτεΐνες σε αποδόμηση όπως το Ubiquitin-proteasome-system (UPS).

Μεταλλάξεις γονιδίων που ευθύνονται για ορισμένες οικογενείς μορφές νευροεκφυλιστικών παθήσεων συνδέονται άμεσα με τα συστήματα αυτά άμυνας ή κάθαρσης όπως στην Νόσο Πάρκινσον ή υπάρχει έμμεση σύνδεση καθώς τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τελικές συσσωρεύσεις των παθολογικών πρωτεϊνών αναστέλλουν τα συστήματα αυτά.

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει λεπτή ισορροπία μεταξύ πρωτεϊνών που εμφανίζουν διαταραχή της πτύχωσης τους και των μηχανισμών αναδίπλωσης και αποδόμησης (refolding –degradation).

Διαταραχή της ισορροπίας αυτής οδηγεί σε συσσώρευση των παθολογικών πρωτεϊνών.

•Οι νευρώνες που έχουν έντονη μεταβολική δραστηριότητα αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και σύνθεση νευροδιαβιβαστών είναι περισσότερο ευάλωτοι σε αλλαγές που οδηγούν στην συσσώρευση των πρωτεϊνών. Οξειδωτικές ρίζες και οξειδωτικά παράγωγα που παράγονται κατά τον μεταβολισμό πχ σύνθεση ντοπαμίνης προκαλούν αλλοιώσεις πρωτεϊνών.

•Τα ίδια τα ολιγομερή-πολυμερή που συσσωρεύονται αναστέλλουν τα συστήματα αποδόμησης.

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων

- Με την πρόοδο της ηλικίας μειώνεται η ικανότητα των μηχανισμών "κάθαρσης". Για αυτό πολλές σποραδικές νευροεκφυλιστικές παθήσεις συνδέονται με μεγάλη ηλικία
- Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα ενδιάμεσα ολιγομερή είναι αυτά με την μεγαλύτερη τοξικότητα ενώ τα μεγάλα συσσωρεύματα πρωτεϊνών που δημιουργούνται μετά την δυσλειτουργία των διορθωτικών μηχανισμών μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να ασκούν και προστατευτική λειτουργία

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων-Συστήματα άμυνας κατά των παθολογικών πρωτεϊνών

Σύστημα ουβικουιίνης-πρωτεασώματος (Ubiquitin-proteasome-system - UPS)

Τα επίπεδα των πρωτεϊνών εξαρτώνται από τον ρυθμό πρωτεϊνικής σύνθεσης και αποδόμησης. Η αποδόμηση είναι ρυθμιζόμενη διαδικασία που παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των επιπέδων πολλών πρωτεϊνών και κατ' επέκταση στον έλεγχο της κυτταρικής λειτουργίας και σηματοδότησης. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα επιτυγχάνεται κυρίως μέσω του συστήματος **UPS**.

Η στόχευση των πρωτεϊνών προς αποδόμηση μέσω του συστήματος αυτού είναι μία καλά εξελικτικά συντηρημένη διαδικασία που εξαρτάται από το ATP και διακρίνεται σε δύο διαδοχικά βήματα:

1. Προσθήκη στο υπόστρωμα πολλών καταλοίπων ubiquitin που σημαίνει τις πρωτεΐνες προς αποδόμηση
2. Αναγνώριση των σημασμένων πρωτεϊνών και πρωτεόλυση από το 26S σύμπλεγμα πρωτεασώματος με ταυτόχρονη απελευθέρωση καταλοίπων Ubiquitin που μπορούν να ξαναχρησιμοποιηθούν, μια αντίδραση που καταλύεται από ένζυμα αποουβικουιίνωσης.

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων-Συστήματα άμυνας κατά των παθολογικών πρωτεϊνών

Ubiquitin-proteasome-system (UPS) 1. Προσθήκη στο υπόστρωμα πολλών καταλοίπων ubiquitin που σημαίνει τις πρωτεΐνες προς αποδόμηση

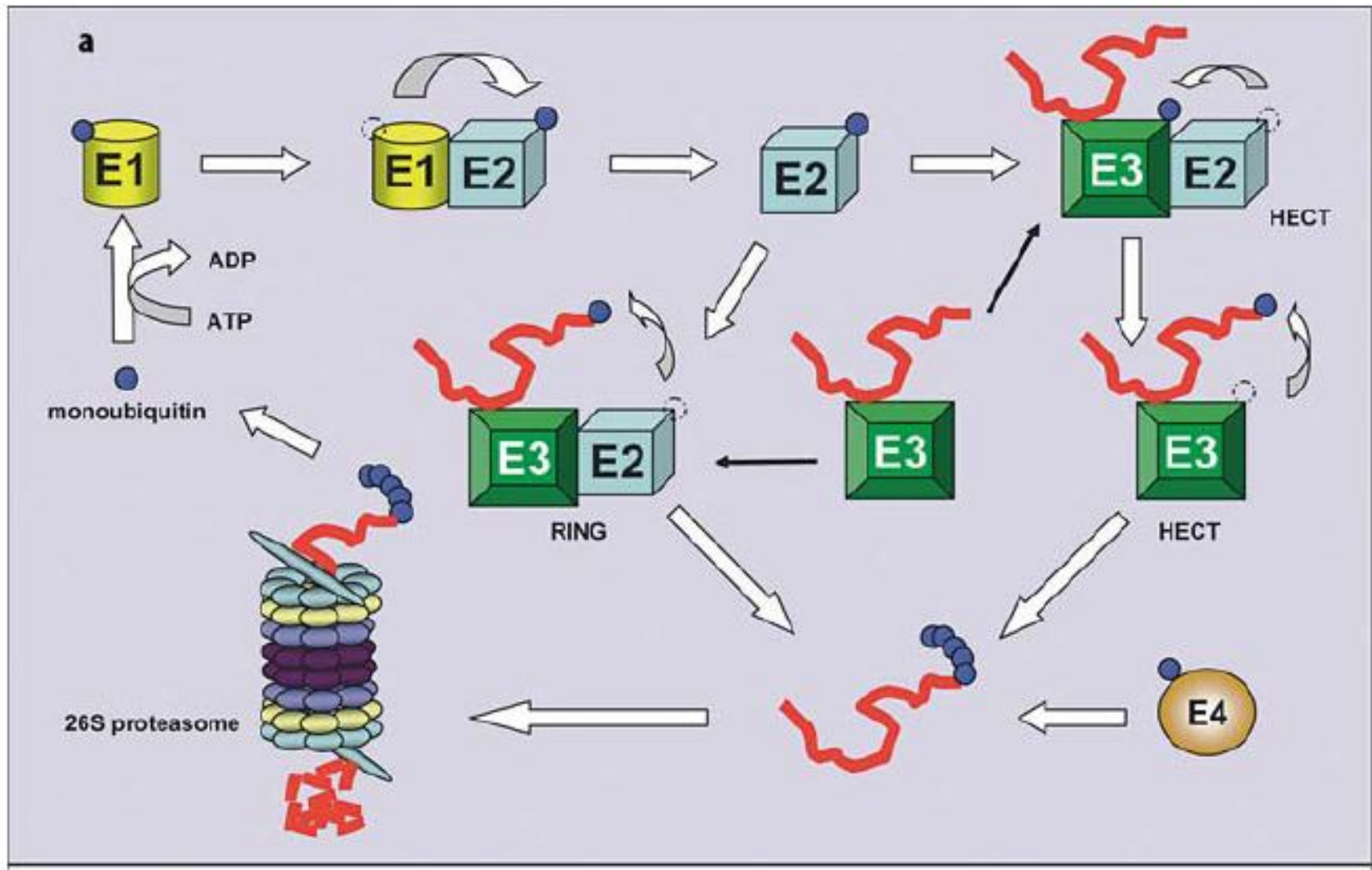
Η ubiquitin είναι ένα πεπτίδιο 76 αα που συνδέεται στην πρωτεΐνη υπόστρωμα μέσω σύνδεσης της καρβοξυ-τελικής γλυκίνης σε κατάλοιπα λυσίνης του υποστρώματος . Όταν το υπόστρωμα δεν έχει κατάλοιπα λυσίνης η σύνδεση γίνεται με την αμινο-τελική περιοχή του υποστρώματος. Η μονοουβικουϊτίνωση προάγει διαδικασίες όπως η ενδοκύττωση και η ρύθμιση των ιστονών αλλά η σήμανση του υποστρώματος προς αποδόμηση απαιτεί τον πολυμερισμό των μορίων ουβικουϊτίνης στο υπόστρωμα (πολύ-ουβικουϊτινίωση). Αυτό γίνεται με σύνδεση μέσω καρβοξυ-τελικής γλυκίνης ενός δεύτερου μορίου ubiquitin σε κατάλοιπο λυσίνης του πρώτου μορίου ubiquitin κοκ

Η προσθήκη ενός μορίου ubiquitin στο υπόστρωμα γίνεται μέσω ενζύμων που ονομάζονται E1, E2 και E3 και ο πολυμερισμός των μορίων ubiquitin μέσω ενζύμων E4.

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων-Συστήματα άμυνας κατά των παθολογικών πρωτεϊνών

Ubiquitin-proteasome-system (UPS) 1. Προσθήκη στο υπόστρωμα πολλών καταλοίπων ubiquitin που σημαίνει τις πρωτεΐνες προς αποδόμηση

Ένα μόριο ubiquitin ενεργοποιείται από το ένζυμο E1 (ubiquitin activating enzyme) με την χρήση ATP και δημιουργείται ένας εστέρας θιόλης ubiquitin-E1 thiol ester. Στην συνέχεια το σύμπλεγμα αυτό αντιδρά με ένζυμο E2 (ubiquitin carrier ή conjugating enzymes) τα οποία δημιουργούν νέο σύμπλεγμα με την ubiquitin ,ubiquitin-E2 thiol ester. Στην συνέχεια το σύμπλεγμα ubiquitin-E2 συνδέεται στην λιγάση E3 στην οποία έχει δεσμευτεί το υπόστρωμα και η ουβικουιτίνη προστιθεται στο υπόστρωμα είτε απευθείας (E3 με δομή RING) είτε αφού προηγουμένως δημιουργηθεί εστέρας θιόλης μεταξύ ubiquitin και E3 (E3 με δομή HECT)



Color version available online

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων-Συστήματα άμυνας κατά των παθολογικών πρωτεϊνών

Ubiquitin-proteasome-system (UPS) 2. Αναγνώριση των σημασμένων πρωτεϊνών και πρωτεόλυση από το 26S σύμπλεγμα πρωτεασώματος

Το σύμπλεγμα πρωτεασώματος είναι ένα γιγάντιο κυτταροπλασματικό συνήθως πρωτεολυτικό σύμπλεγμα αποτελούμενο από το **πρωτεάσωμα 20S** που περιέχει ένα πρωτεολυτικό πυρήνα και **δύο ρυθμιστικές 19S πολυπρωτεϊνικές υπομονάδες**. Κάθε 19S εμφανίζει δύο υποσυμπλεγμάτα από πολλές υπομονάδες ένα κορυφαίο (lid) και ένα βασικό (base). Το κορυφαίο έχει ενζυμική δραστηριότητα από-ουβικουτινίωσης και το βασικό έχει δραστηριότητα ATPase και προκαλεί το άνοιγμα της στερεοδομής των πρωτεϊνών και την μεταφορά τους στον πρωτεολυτικό πυρήνα. Το 20S πρωτεάσωμα έχει τρεις διαφορετικές δραστηριότητες πεπτιδάσης: cleavage next to acidic amino acids (caspase-like activity), cleavage next to basic amino acids (trypsin-like activity) and cleavage next to hydrophobic amino acids (chymotrypsin-like activity). Μετά το πέρας της αποδόμησης προκύπτουν μόρια ubiquitin που ξαναχρησιμοποιούνται και ολιγοπεπτίδια 5-35 αα που πρωτεολύονται περαιτέρω από κυτταροπλασματικές αμινο και καρβοξυπεπτιδάσες.

b

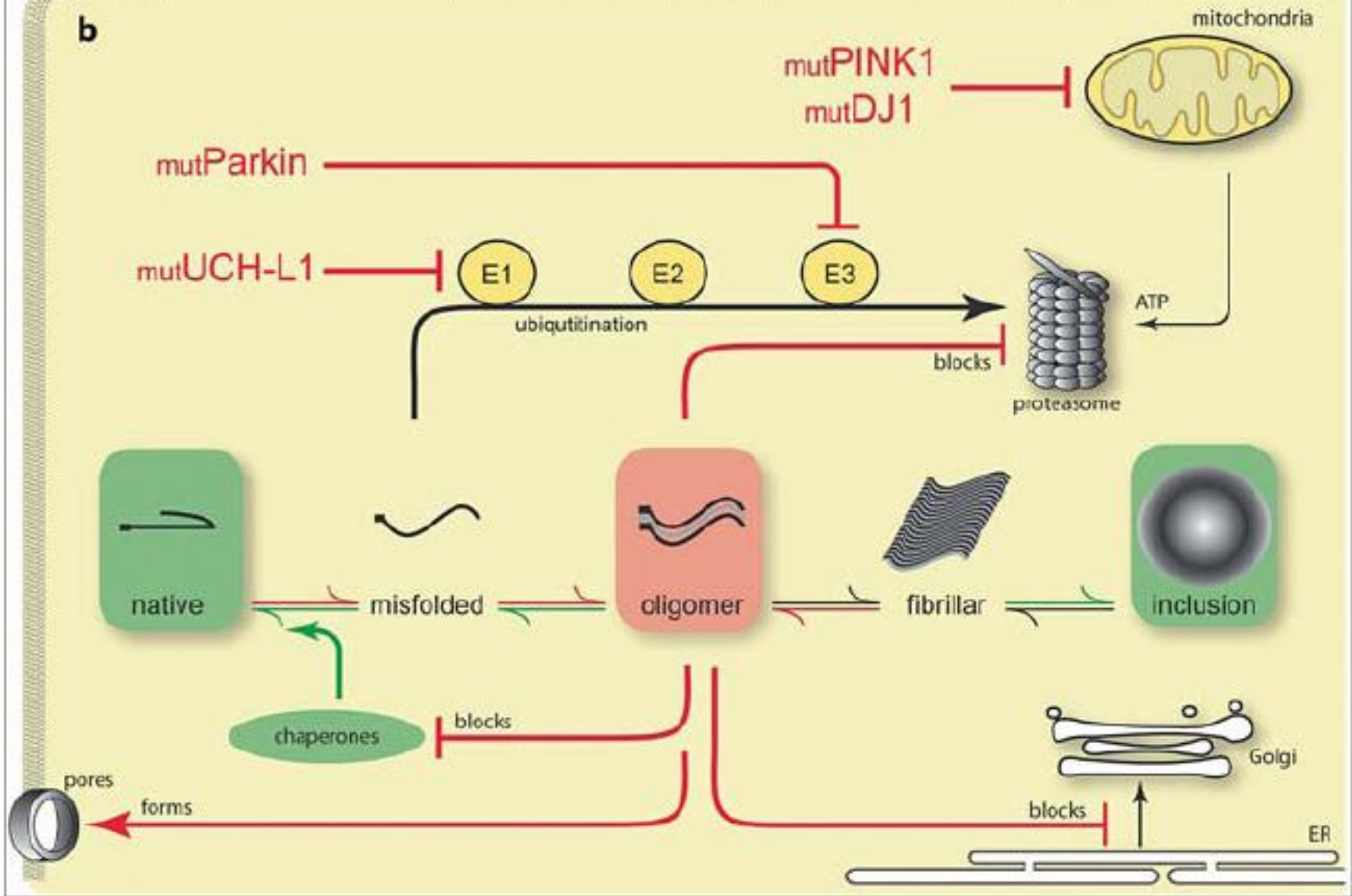


Table 1. PD-related gene loci

Gene locus	Chromosomal localization	Inheritance	Gene product	Inclusion bodies	UPS features	Clinical specifics
PARK1	4q21–q23 Polymeropoulos et al. [61], 1997	AD	α -synuclein	yes	proteasomal inhibition, altered ubiquitination	PD + dementia
PARK2	6q25.2–27 Matsumine et al. [60], 1997	AR	parkin	no	RING E3 ligase, binds to proteasome, prevents synuclein aggregation/toxicity	50% of familial early onset PD, dystonia
PARK3	2p13 West et al. [63], 2001	AD	unknown	yes	?	PD + dementia
PARK4	4p15 (multiplication) e.g. Ibanez et al. [58], 2004	AD	α -synuclein	yes	proteasomal inhibition, altered ubiquitination, less aggregation	PD + dementia
PARK5	4p14 Leroy et al. [59], 1998	AD	UCH-L1	not reported	aggregates upon proteasomal inhibition; deubiquitinating enzyme with ligase activity	not described in detail, similar to IPS
PARK6	1q35–36 Valente et al. [62], 2001	AR	PINK1	yes (in heterozygous cases)	mitochondrial protein, relocates to cytosolic aggregates under proteasomal stress	early onset, similar to IPS
PARK7	1p36 Bonifati et al. [55], 2003	AR	DJ-1	not reported	chaperone function; mutant is rapidly degraded; mitochondrial relocation	early onset, dystonia, behavioral deficits
PARK8	12p11.2–q13.1 Funayama et al. [64], 2002	AD	LRRK2	yes (in some families)	interacts with parkin; tends to aggregate; is found in Lewy bodies	similar to IPS, cognition hardly affected
PARK9	1p36 Hampshire et al. [56], 2001	AR	unknown	not reported	?	Kufor-Rabek disease: parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, dementia
PARK10	1p32 Hicks et al. [57], 2002	?	susceptibility gene?	not reported	?	late onset

AD = Autosomal-dominant; AR = autosomal-recessive; UCH-L1 = ubiquitin C-terminal hydrolase L1; IPS = idiopathic Parkinson's syndrome.

Παθογένεια νευροεκφυλιστικών παθήσεων-Συστήματα άμυνας κατά των παθολογικών πρωτεϊνών

Συνοδές πρωτεΐνες (molecular chaperones)

Αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες και φροντίζουν

- 1) τη σωστή αναδίπλωση των νεοσυντιθέμενων πρωτεϊνών (κατά την διάρκεια της μετάφρασης τους ή μετα-μεταφραστικά) και την διατήρηση της φυσιολογικής τους δομής σε καταστάσεις στρες
- 2) φροντίζουν την επαναδίπλωση παθολογικών πρωτεϊνών
- 3) αναστέλλουν την συσσώρευση πρωτεϊνών
- 4) μεταφέρουν τις παθολογικές πρωτεΐνες στο πρωτεάσωμα για αποδόμηση

Πολλές πρωτεΐνες οι πιο γνωστές είναι **οι heat shock proteins** η έκφραση των οποίων επάγεται από την θερμότητα

Πολλά δεδομένα που δείχνουν ότι οι συνοδές πρωτεΐνες μείωνουν την νευροεκφύλιση σε πειραματικά μοντέλα νευροεκφυλιστικών παθήσεων

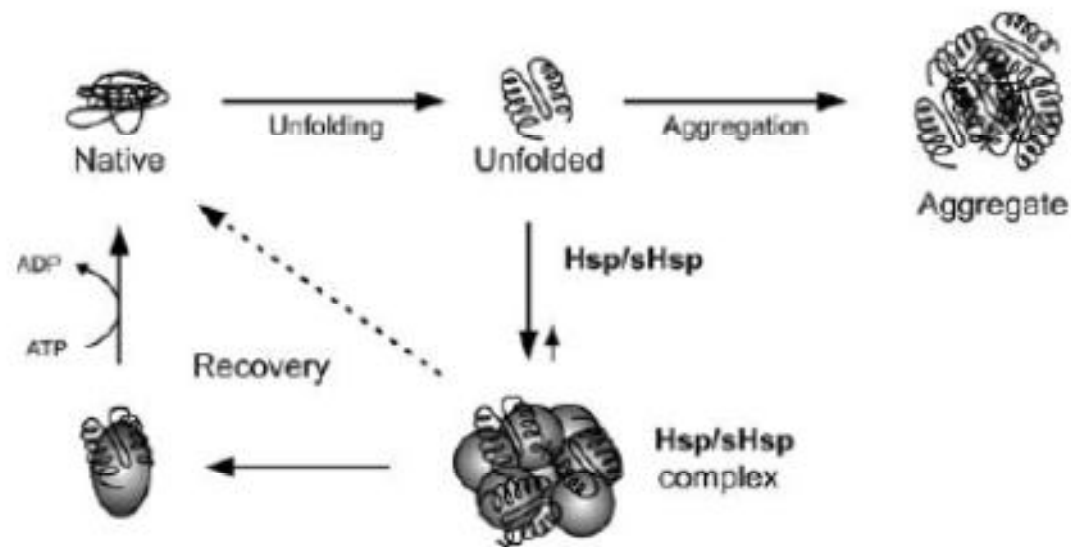


Fig. 1 The role of heat shock proteins (*Hsp*) and small heat shock proteins (*sHsps*) in recognition and refolding of unfolded and misfolded proteins. Unfolded or misfolded proteins are recognized by Hsps and sHsps. Together with these unfolded or misfolded proteins, Hsps and sHsps form a complex. In addition, Hsps recover unfolded or misfolded proteins back to their native form using ATP. If unfolded or misfolded protein are not recognized by the Hsp/sHsps, these unfolded or misfolded proteins are capable of forming aggregates

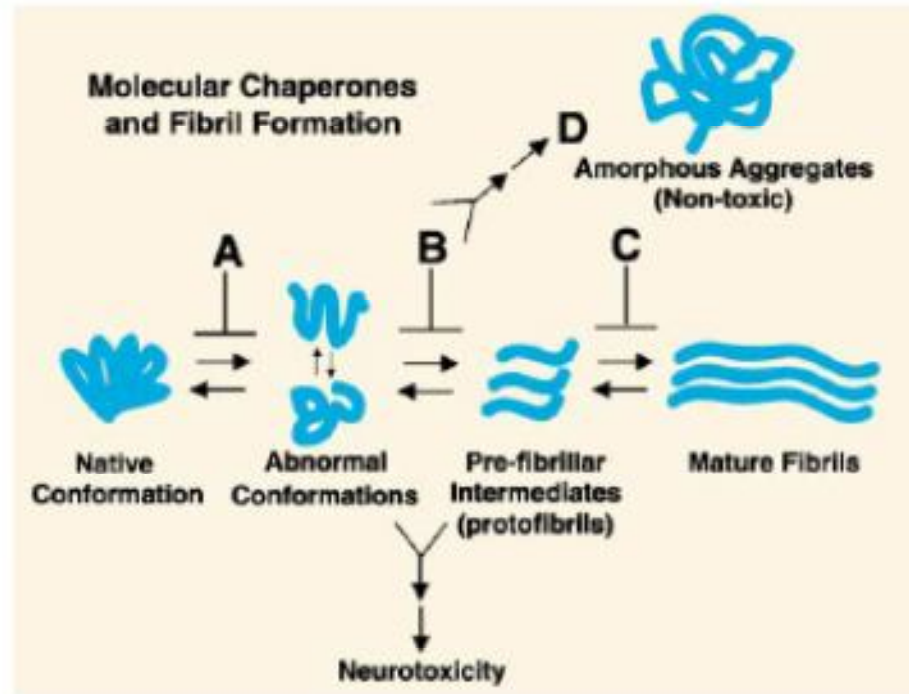
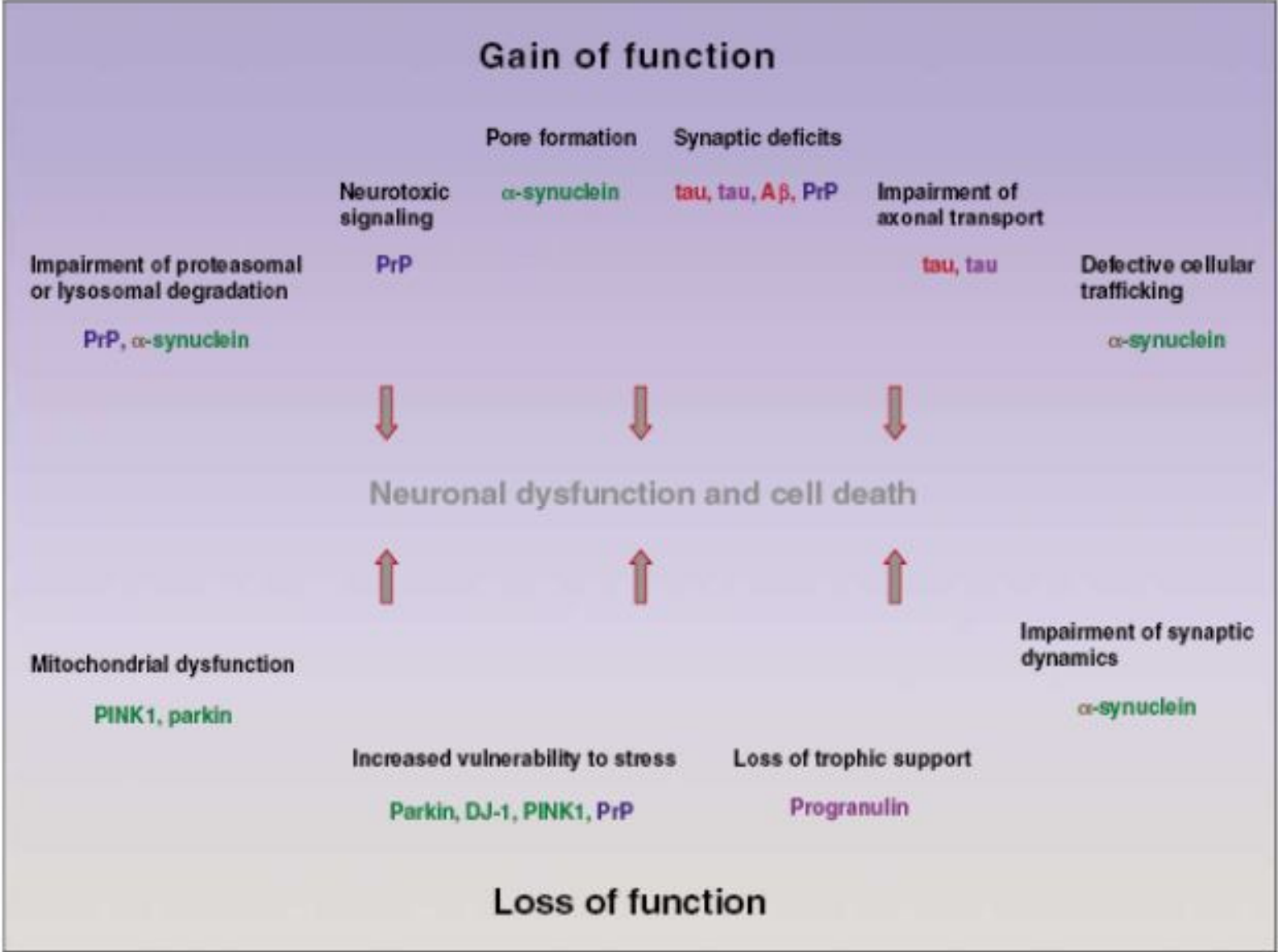


Figure 1. A Model for Molecular Chaperone Suppression of Neurotoxicity

Molecular chaperones may suppress neurotoxicity of amyloid-forming proteins by preventing their conversion between native conformations and toxic conformations (A), by preventing the formation of pre-fibrillar intermediates (B), by preventing the conversion between pre-fibrillar intermediates and mature fibrils (C), and/or by facilitating the conversion of toxic intermediates into nontoxic amorphous aggregates (D). Irrespective of the neuroprotective mechanisms they invoke, an excess of chaperones in cells leads to the formation of detergent-soluble and amorphous aggregates (D) that are degraded more readily by the proteolytic machinery, thus preventing aberrant protein interactions that would otherwise lead to a cascade of events that culminate in neurodegeneration.



Alzheimer Disease

1-5% του πληθυσμού μετά τα 65 και 20-40% του πληθυσμού μετά τα 85 μπορεί να προσβληθεί από την νόσο. Ευθύνεται για >65% των περιπτώσεων άνοιας στους ηλικιωμένους

Προοδευτική διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών που σχετίζεται με νευροεκφύλιση στον εγκεφαλικό φλοιό τον ιππόκαμπο και υποφλοιώδεις περιοχές και αυξημένη εναπόθεση πλακών και νευροινιδιακών εγκλείστων

Εκτός από τα προβλήματα στο ίδιο τον άρρωστο και συγγενείς μεγάλο οικονομικό κόστος (ΗΠΑ > 100.000.000 δολάρια το χρόνο) και η θεραπεία της κοστίζει περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη νόσο σχετιζόμενη με την ηλικία

Alzheimer Disease

Κλινικές εκδηλώσεις

Άνοια (προοδευτική και μη αντιστρεπτή)

Άνοια: ορίζεται ως εμφάνιση πολλαπλών διαταραχών στις γνωστικές λειτουργίες που εκδηλώνονται με

1. Διαταραχές της μνήμης (αδυναμία ανάκλησης γνωστών πληροφοριών, αδυναμία πρόσληψης καινούργιας πληροφορίας)
2. Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω
 - Αφασία (διαταραχή στην κατανόηση ή εκφορά του λόγου)
 - Απραξία (αδυναμία κίνησης με ανέπαφες κατώτερες κινητικές οδούς))
 - Αγνωσία (αδυναμία αναγνώρισης ταυτοποίησης αντικειμένων με ανέπαφες αισθητικές οδούς)
 - Αδυναμία σχεδιασμού, οργάνωσης, αφαιρετικής σκέψης

Alzheimer Disease

Κλινικές εκδηλώσεις

Κλινικά στάδια

Πρώιμο στάδιο

Απώλεια πρόσφατης μνήμης, διαταραχή στην εκμάθηση και συγκράτηση νέας πληροφορίας, διαταραχές στην γλώσσα (δεν μπορούν να βρουν τις σωστές λέξεις), αλλαγές διάθεσης και προσωπικότητας. Η αφαιρετική σκέψη και η σωστή κρίση χάνονται. Στα αρχικά στάδια μπορεί να μην επηρεάζεται η κοινωνικότητα αλλά οι συγγενείς παρατηρούν περίεργη συμπεριφορά (ξεχνούν που έχουν βάλει τα πράγματα τους το όνομα ενός επισκέπτη, δεν βρίσκουν το δρόμο να πάνε κάπου) και συναισθηματική διαταραχή (κατάθλιψη, άγχος ευερεθιστότητα)

Ενδιάμεσο στάδιο

Σοβαρότερη διαταραχή μνήμης και πρόσφατης και παλαιότερης, αδυναμία συγκράτησης νέας πληροφορίας, απώλεια προσανατολισμού (δεν βρίσκουν το κρεβάτι τους ή την τουαλέτα), σοβαρή διαταραχή συμπεριφοράς (απομόνωση, νευρικήτητα επιθετικότητα)

Alzheimer Disease

Κλινικές εκδηλώσεις

Κλινικά στάδια

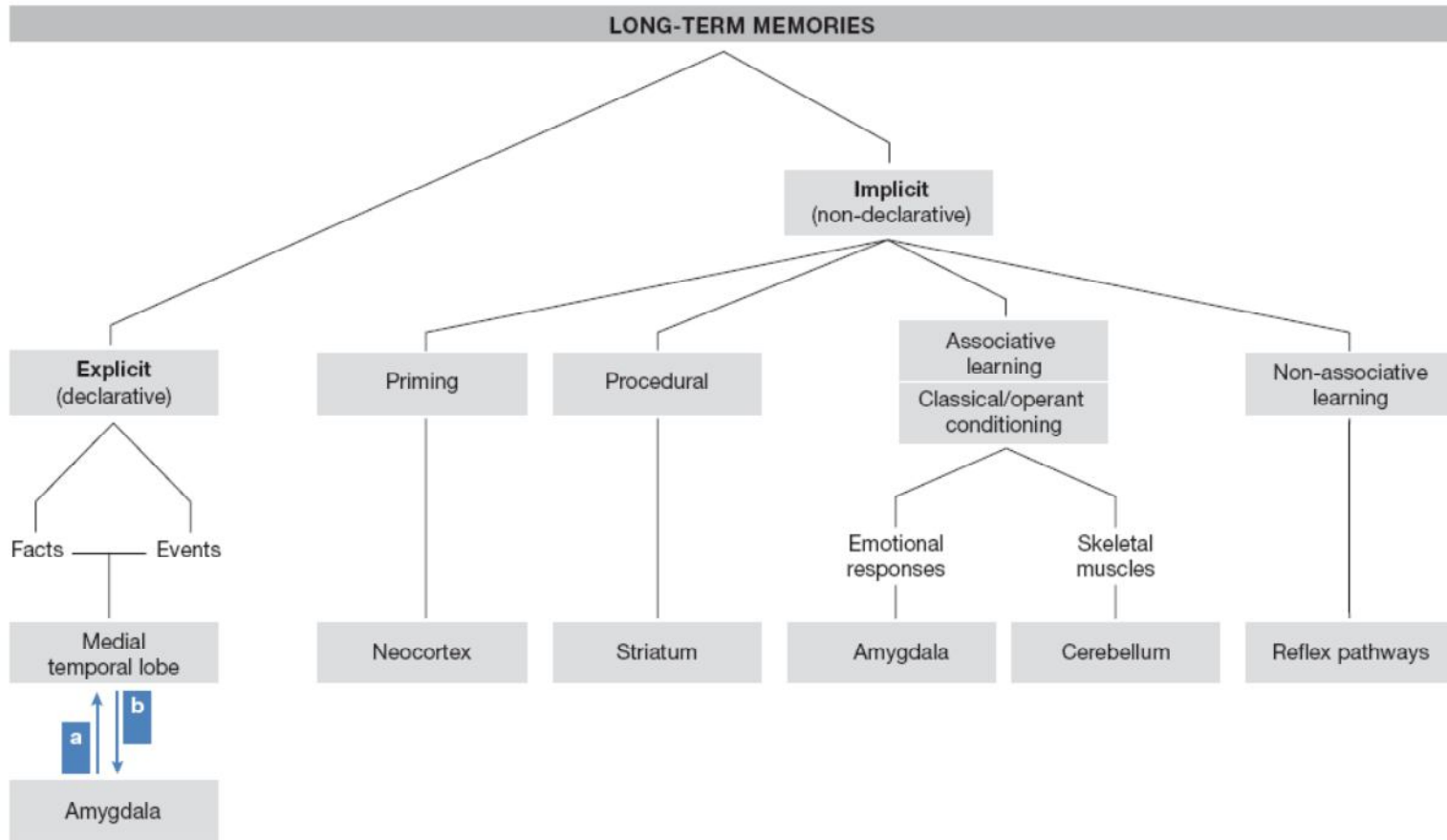
Τελικό στάδιο

Πλήρης απώλεια μνήμης, αδυναμία να εκτελέσουν καθημερινές δραστηριότητες, αδυναμία να φάνε- κινδυνεύουν από υποσιτισμό και λοιμώξεις, αδυναμία λόγου (απραξία, αφασία. αγνωσία)

Επιληπτικές κρίσεις

Κώμα και θάνατος συχνότερα από λοιμώξεις

Ο ρυθμός προόδου της νόσου ποικίλει και η μέση επιβίωση είναι 7 χρόνια



- a**
- Amygdala lateral nucleus → Rostral entorhinal cortex
 - Amygdala basal nucleus → Rostral entorhinal cortex and CA1 subiculum border
 - Basal nucleus → Distal dendrites stratum lacunosum moleculare (rostral 80% of CA1–CA3 regions)

- b**
- Hippocampal CA1 → Basolateral amygdala
 - Ventral subiculum → Basolateral amygdala
 - Lateral entorhinal cortex → Basolateral amygdala

Alzheimer Disease

Διάγνωση

Ιστορικό , φυσική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος για αποκλεισμό άλλων αιτιών άνοιας

Mini Mental Status examination test: ελέγχει πολλαπλές γνωσιακές λειτουργίες (προσανατολισμό στο χρόνο στο χώρο και στα πρόσωπα, μνήμη, ικανότητα χρήσης της γλώσσας και μαθηματικών υπολογισμών, την κρίση και την λογική)

Brathel scale Ελέγχει τις καθημερινές δραστηριότητες

Alzheimer Disease

Κριτήρια για διάγνωση: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV-TR)¹ and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS–ADRDA)

Νεότερα κριτήρια που λαμβάνουν υπόψη τους τις πρόσφατες εξελίξεις των νευροαπεικονιστικών μεθόδων και της ταυτοποίησης βιοδεικτών στο ENY

Dubois et al, Lancet Oncology, 2007

NINCDS–ADRDA

Definite Alzheimer's disease: The patient meets the criteria for probable Alzheimer's disease and has [histopathologic](#) evidence of AD via [autopsy](#) or [biopsy](#).

Probable Alzheimer's disease: Dementia has been established by clinical and neuropsychological examination. Cognitive impairments also have to be progressive and be present in two or more areas of cognition. The onset of the deficits has been between the ages of 40 and 90 years and finally there must be an absence of other diseases capable of producing a dementia syndrome.

Possible Alzheimer's disease: There is a dementia syndrome with an atypical onset, presentation or progression; and without a known etiology; but no co-morbid diseases capable of producing dementia are believed to be in the origin of it.

Unlikely Alzheimer's disease: The patient presents a dementia syndrome with a sudden onset, [focal neurologic signs](#), or [seizures](#) or [gait](#) disturbance early in the course of the illness.

Cognitive domains

The NINCDS-ADRDA Alzheimer's Criteria specify eight cognitive domains that may be impaired in AD: [memory](#), [language](#), [perceptual skills](#), [attention](#), constructive abilities, [orientation](#) [problem solving](#)

Alzheimer Disease

Διάγνωση

- Άνοια επιβεβαιωμένη με φυσική εξέταση και τεστ νοητικής λειτουργίας
- Ελλείμματα σε δύο ή περισσότερες γνωστικές λειτουργίες (μνήμη, μάθηση πχ διαταραχές μνήμης, αφασία, απραξία, αγνωσία, αδυναμία οργάνωσης, σχεδιασμού αφαιρετικής σκέψης
- Προοδευτική επιδείνωση των διαταραχών της μνήμης και των άλλων γνωστικών λειτουργιών
- Όχι διαταραχή στο επίπεδο συνείδησης
- Έναρξη μεταξύ 40-90 συνήθως μετά τα 60
- Αποκλεισμός άλλων παθήσεων του ΚΝΣ (ισχαιμική άνοια, όγκος, HD, νόσος Παρκινσον), συστηματικών παθήσεων (υποθυροειδισμός, έλλειψη B12, φυλλικού, νευροσύφιλη,) ή χρήσης ουσιών που προκαλούν διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες

Classical AD clinical phenotype is characterized by: (1) decline from a previous level of function; (2) interference in daily living, work, and social interaction; (3) cognitive impairment with significant emphasis on episodic memory, accompanied by progressive and increasing involvement of other cognitive domains (visuospatial function, executive skills, attention, praxis, language); (4) progressive behavioral deterioration (depressive symptoms, disruptive behavior, apathy, anxiety, psychosis). This typical phe-

Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D, or E

Core diagnostic criteria

A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features:

1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months
2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled
3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances

Supportive features

B. Presence of medial temporal lobe atrophy

- Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring (referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)

C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker

- Low amyloid β_{1-42} concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three
- Other well validated markers to be discovered in the future

D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET

- Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions
- Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburg compound B or FDDNP

E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family

Exclusion criteria

History

- Sudden onset
- Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, behavioural changes

Clinical features

- Focal neurological features including hemiparesis, sensory loss, visual field deficits
- Early extrapyramidal signs

Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms

- Non-AD dementia
- Major depression
- Cerebrovascular disease
- Toxic and metabolic abnormalities, all of which may require specific investigations
- MRI FLAIR or T2 signal abnormalities in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults

Criteria for definite AD

AD is considered definite if the following are present:

- Both clinical and histopathological (brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Reagan criteria for the post-mortem diagnosis of AD; criteria must both be present¹³⁹
- Both clinical and genetic evidence (mutation on chromosome 1, 14, or 21) of AD; criteria must both be present

Panel 1: Glossary of terms

Mild cognitive impairment

Variably defined but includes subjective memory or cognitive symptoms or both, objective memory or cognitive impairment or both, and generally unaffected activities of daily living; affected people do not meet currently accepted dementia or AD diagnostic criteria

Amnestic mild cognitive impairment

A more specified term describing a subtype of mild cognitive impairment, in which there are subjective memory symptoms and objective memory impairment; other cognitive domains and activities of daily living are generally unaffected; affected people do not meet currently accepted dementia or AD diagnostic criteria

Preclinical AD

The long asymptomatic period between the first brain lesions and the first appearance of symptoms and which concerns normal individuals that later fulfil AD diagnostic criteria

Prodromal AD

The symptomatic predementia phase of AD, generally included in the mild cognitive impairment category; this phase is characterised by symptoms not severe enough to meet currently accepted diagnostic criteria for AD

AD dementia

The phase of AD where symptoms are sufficiently severe to meet currently accepted dementia and AD diagnostic criteria

Dubois et al, Lancet Oncology, 2007

Alzheimer Disease

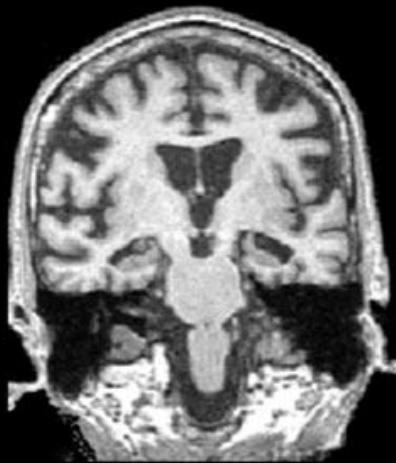
Διάγνωση

Οι απεικονιστικές μέθοδοι κυρίως βοηθούν στον αποκλεισμό άλλων αιτίων

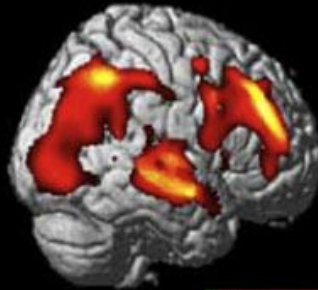
MRI ατροφία μέσου κροταφικού λοβού (κυρίως ιππόκαμπος και ενδορινικός φλοιός) από τα πιο πρώιμα σημεία ωστόσο ατροφία και σε άλλες περιοχές σε συμφωνία με την διάχυτη φύση της νόσου

Οι ασθενείς έχουν μείωση στις μετρήσεις με positron emission tomography (PET) του εγκεφαλικού μεταβολισμού της γλυκόζης (CMRgl) αρχικά στον βρεγματοκροταφικό και στα προχωρημένα στάδια της νόσου στον μετωπιαίο λοβό

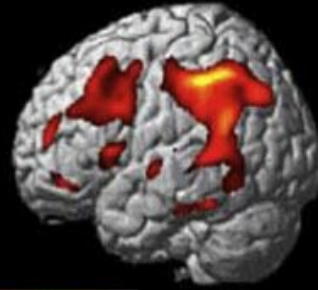
Πάρα την πρόοδο της απεικονιστικών μεθόδων η οριστική διάγνωση μόνο με παθολογοανατομική εξέταση του εγκεφάλου όπου χαρακτηριστικές αλλοιώσεις σε φλοιό, ιππόκαμπος και υποφλοιώδεις περιοχές (εκλεκτική εκφύλιση στον βασικό πυρήνα του Meynert)



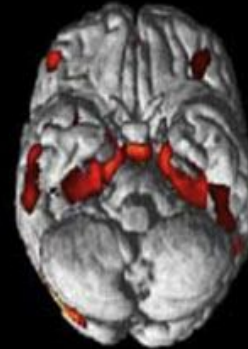
Right Hemisphere



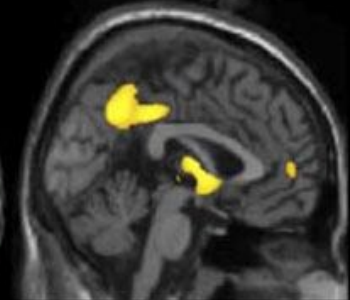
Left Hemisphere



Bottom

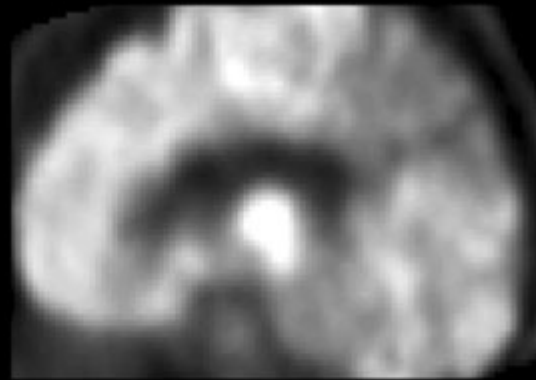


Mid-Sagittal Section

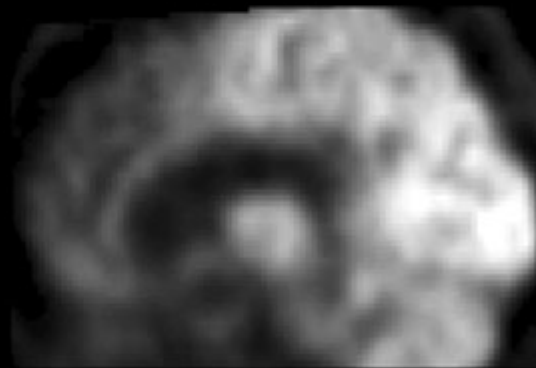


min t max

AD



FTD



Αιτιολογία

Πολυπαραγοντική νόσος. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου και τροποποιούν την ηλικία έναρξης και την πορεία της νόσου

1. Γενετικοί παράγοντες (μεταλλάξεις, πολυμορφισμοί)
2. Κοινωνικοί (πχ επίπεδο μόρφωσης)
3. Τρόπος ζωής (πχ διατροφή, φυσική κατάσταση, πνευματική άσκηση)
4. Περιβάλλον (πχ κρανιοεγκεφαλική κάκωση)
5. Συνοδές παθήσεις
6. Φάρμακα (ΜΣΑΦ, στατίνες)

Alzheimer Disease

ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις

- 1) Θετικά σημεία: Εξωκυττάρια πλάκες -senile plaques (SPs) ενδοκυττάρια εγκλειστα από πρωτεΐνη tau-neurofibrillary tangles (NFTs) (cell body) and neuropile threads (dendrites)
- 2) Αρνητικά σημεία: απώλεια νευρώνων και απώλεια συνάψεων
- 3) Αλλαγές σε νευράξονες και δενδρίτες και αντιδραστική φλεγμονώδης αντίδραση

Alzheimer Disease

Τρεις **χαρακτηριστικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις**

- 1) Εξωκυττάρια γεροντικές πλάκες -senile plaques (SPs)
- 2) ενδοκυττάρια νευροϊνιδιακά εγκλειστα-neurofibrillary tangles (NFTs) (cell body) and neuropile threads (dendrites)
- 3) Αγγειοεγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια-cerebrovascular amyloid angiopathy (CAA)

Οι πλάκες και η αγγειοπάθεια οφείλονται στην εξωκυττάρια εναπόθεση συσσωρεύσεων β-αμυλοειδούς (Aβ)

Alzheimer Disease

Χαρακτηριστικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις

-**Γεροντικές ή νευριτικές πλάκες:** αθροιση Αβ, νευρωνικών προσεκβολών, αστροκυτταρικών προσεκβολών και μικρογλοιακών κυττάρων – θετικές στην Congo red

-**NFTs** και **neuropile threads:** αποτελούνται από ενδονευρωνικές (κυτταροπλασματικές εναποθέσεις υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau σε ενδορινικό φλοιό, ιππόκαμπο, αμυγδαλή, βασικό πυρήνα Myenert, στιβάδες III και IV του εγκεφαλικού φλοιού

- NFTs : silver positive flame shaped intracellular cell body inclusions

- Neuropile threads : swollen dendrites with tau-κυριαρχούν σε πρώιμα στάδια

Τα έγκλειστα της πρωτεΐνης tau εμφανίζονται πριν τις αμυλοειδικές πλάκες. Η κατανομή και βαρύτητα των εγκλείστων σχετίζεται με βαθμό απώλειας γνωστικών λειτουργιών

Alzheimer Disease

Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις

Η απώλεια νευρώνων μικροσκοπικά σχετίζεται με τον βαθμό ατροφίας
μακροσκοπικά

Η απώλεια συνάψεων σχετίζεται με την κατανομή και βαρύτητα των
εγκλείστων και με την μείωση των γνωστικών λειτουργιών

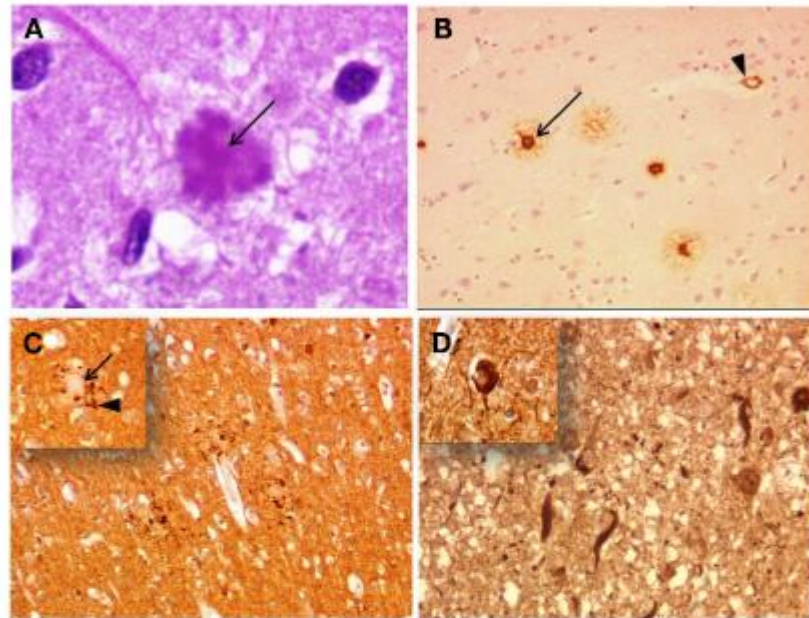
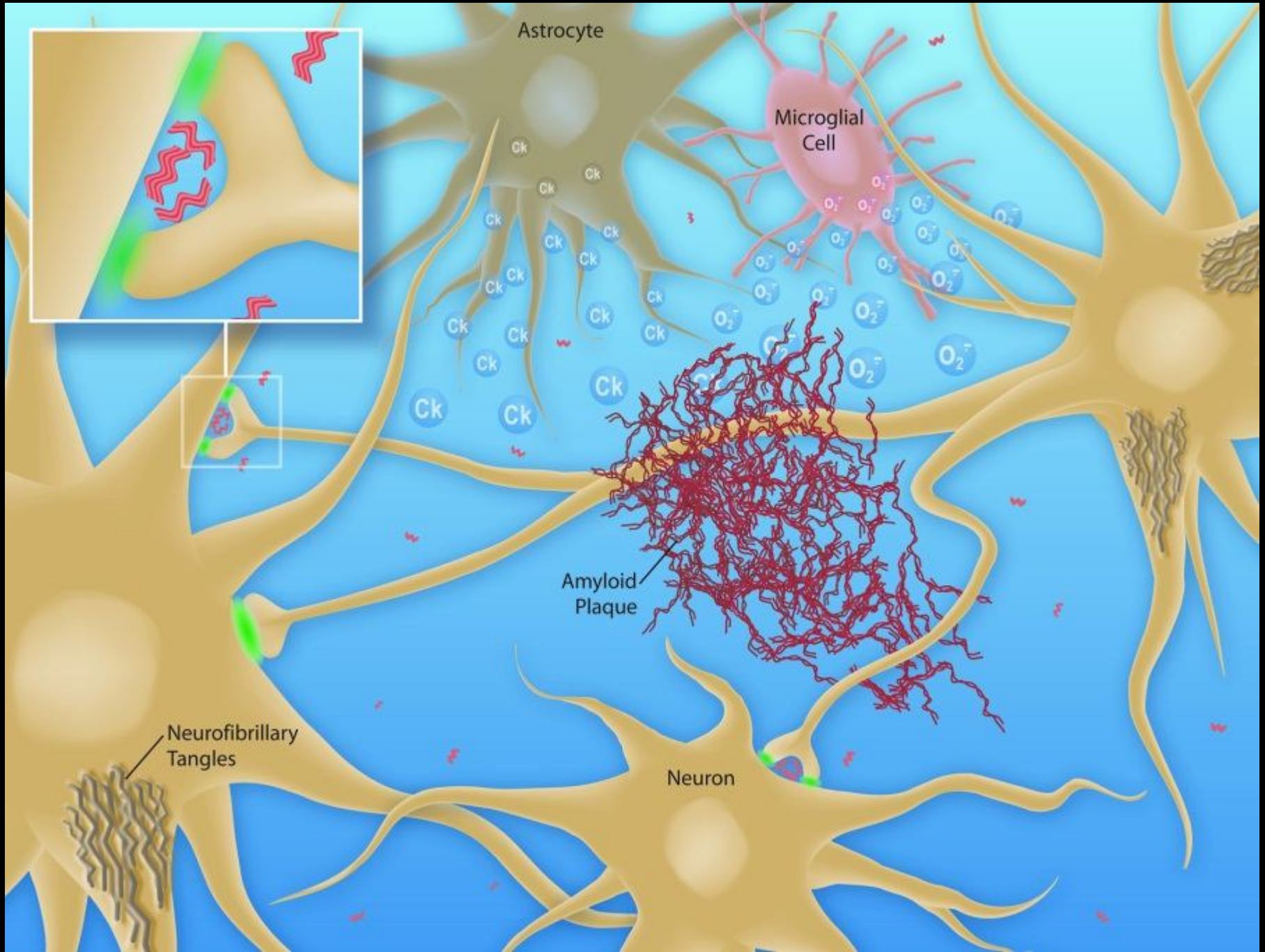
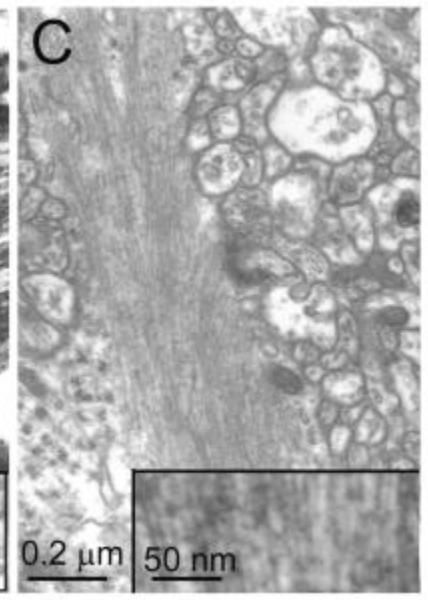
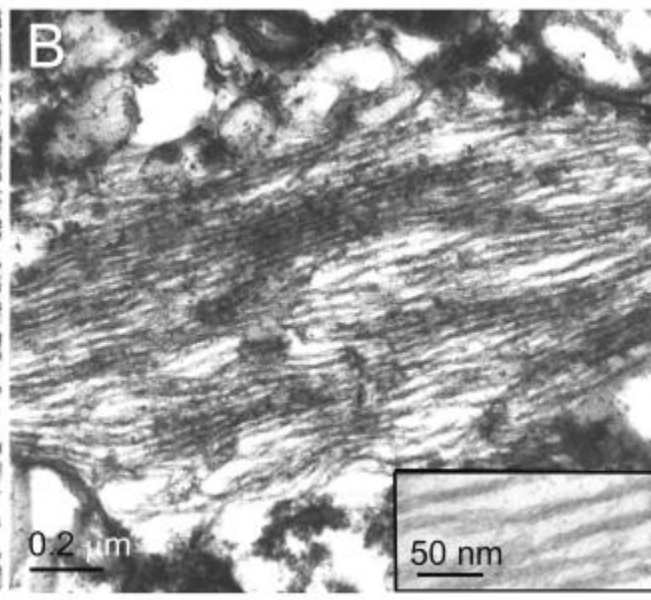
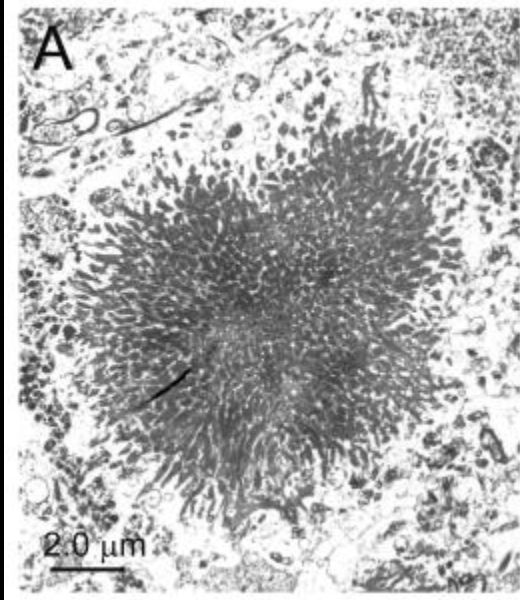
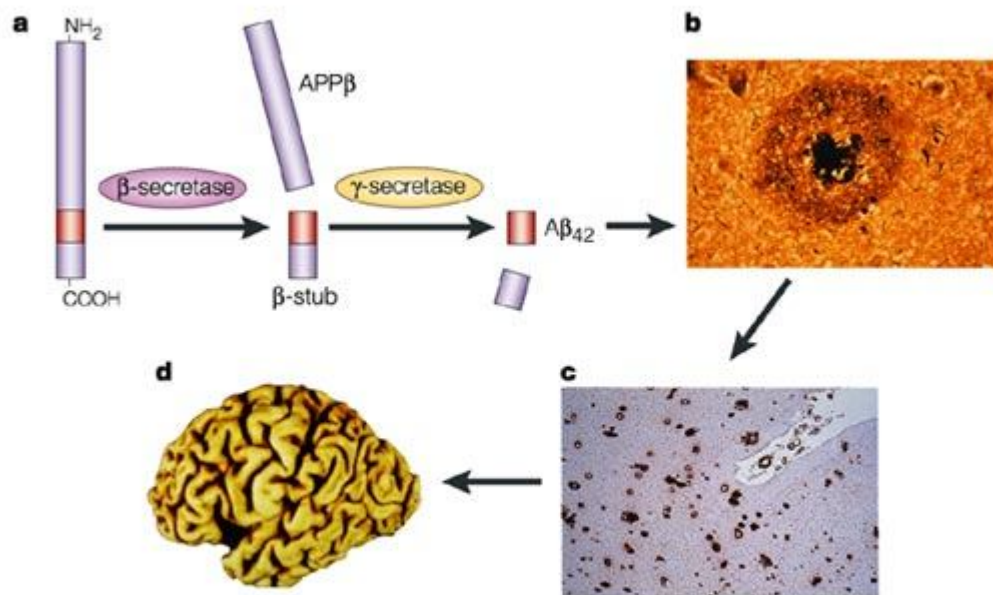
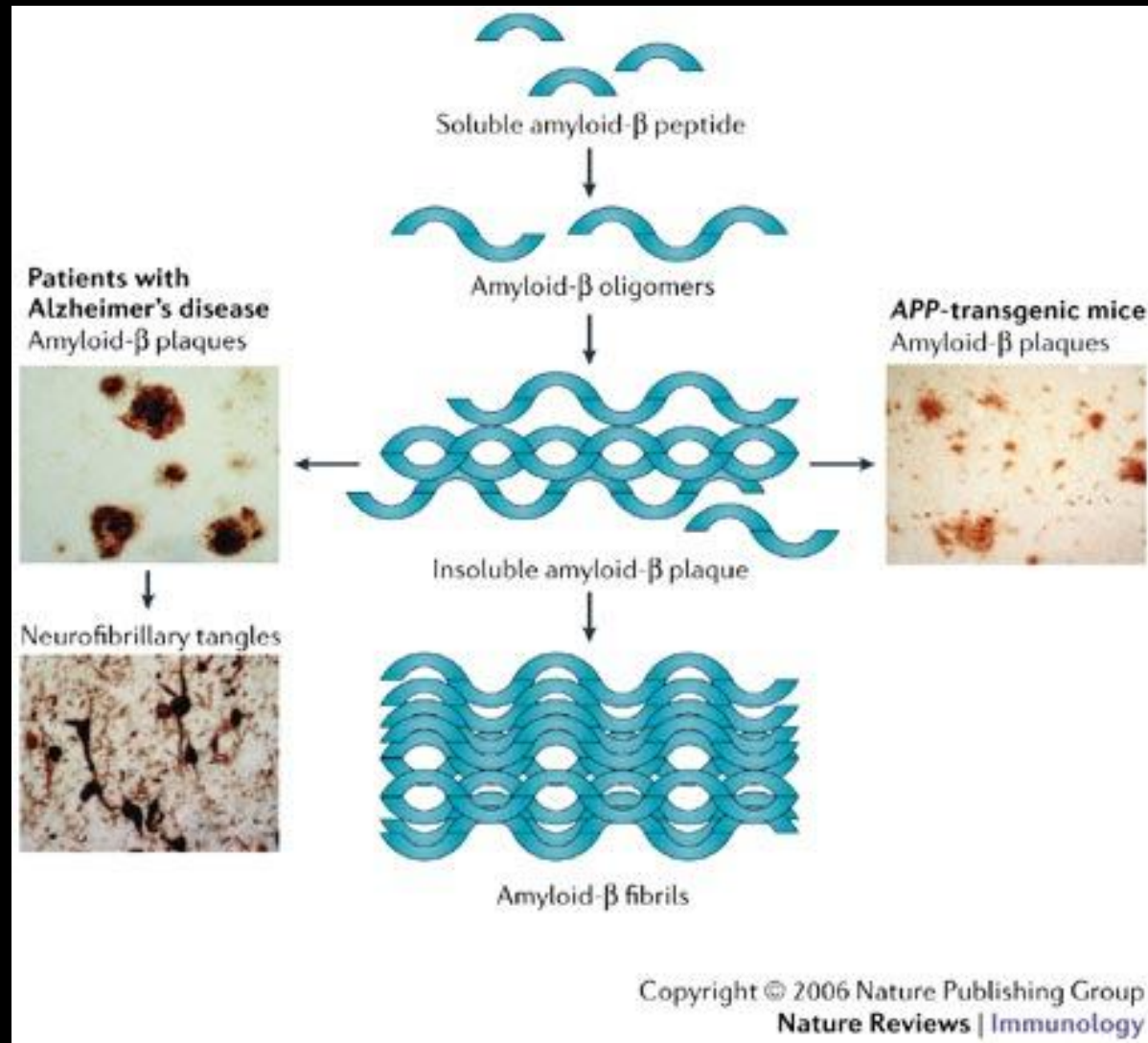


FIGURE 1 | Alzheimer's disease neuropathology. (A) Senile plaque (hematoxylin–eosin) with amyloid core (*arrow*). (B) Senile plaques with anti-A β antibody. The amyloid core (*arrow*) is surrounded by a corona of lightly labeled A β peptide. *Arrowhead* indicates vascular amyloid deposition in a capillary (Cambridge Bioscience, 4G8). (C) Neuritic plaques immunostained with tau antibody. The *arrow* indicate the core of the plaque and *arrowhead* the tau-positive processes of the neuritic crown (inset). (D) Flame-shaped neurofibrillary tangles. Inset shows a globose neurofibrillary tangle (Autogen Bioclear, AT8). Magnification, 400 \times (A), 100 \times (B,C), and 200 \times (D).



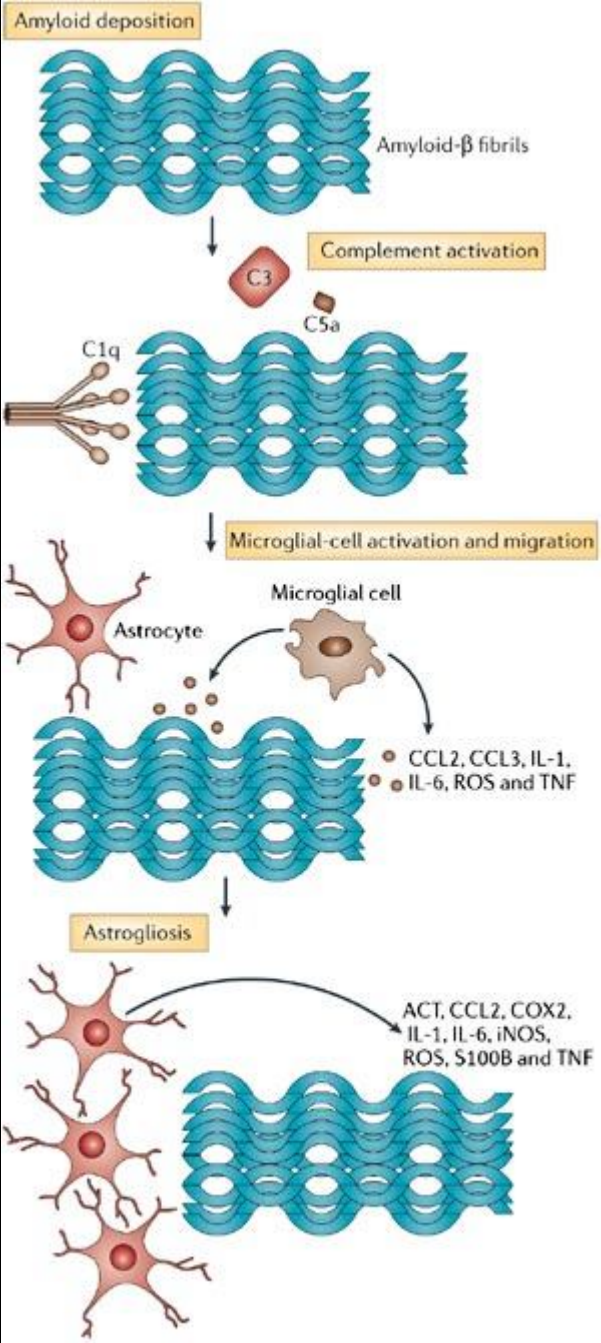






Μηχανισμοί νευροτοξικότητας

- **Φλεγμονή.** Ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων και αστροκυττάρων που οδηγεί σε απελευθέρωση προφλεγμονωδών παραγόντων και οξειδωτικών ριζών και αντιδραστική γλοίωση. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και αντι-οξειδωτικών ενζύμων που οδηγεί σε **οξειδωτικό στρες** πχ Το Αβ42 έχει δείχθει ότι απευθείας αναστέλλει την κρεατινική κινάση οδηγώντας στην περοξειδίωση των λιπιδίων με αποτέλεσμα την μειωμένη παροχή ενέργειας, την διαταραχή των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών και τοξικότητα
- **Διαταραχή της ομοιόστασης των ιόντων** (αυξημένη είσοδος ασβεστίου στους νευρώνες)
- **Συναπτική δυσλειτουργία**
- **Αναστολή των μηχανισμών κάθαρσης-αποτοξίνωσης**



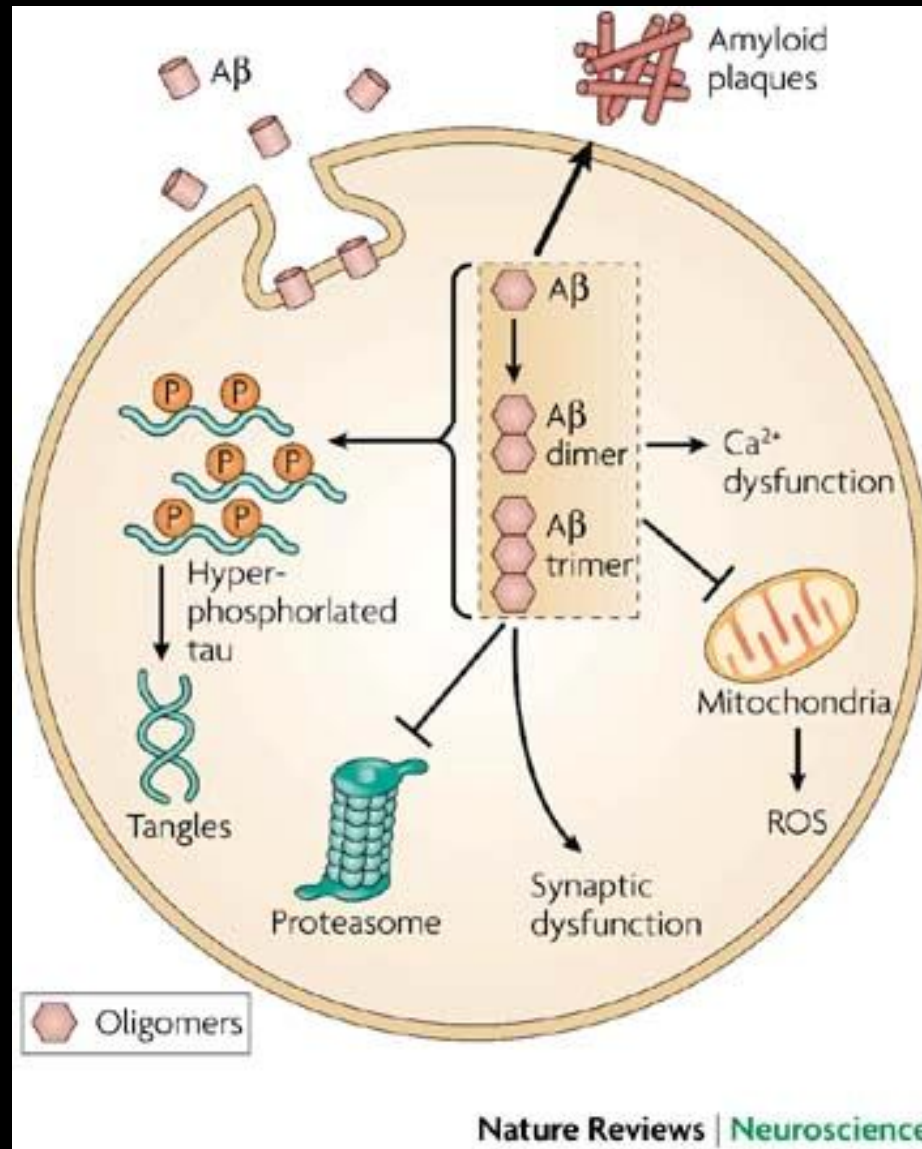
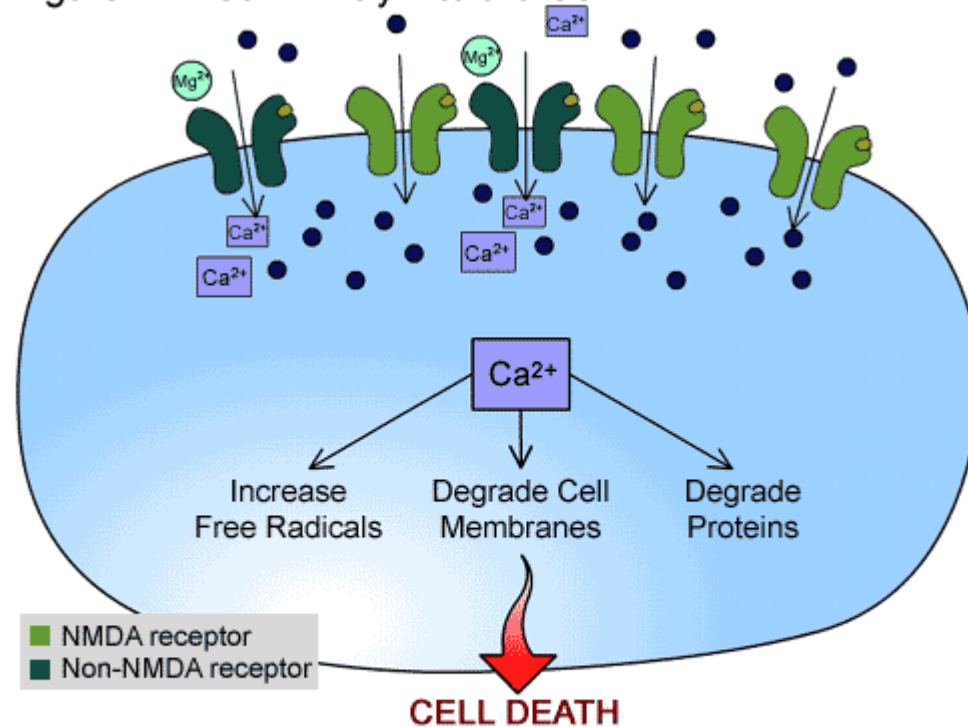


Figure L-2: Ca^{2+} Entry into the Cell



As glutamate continually binds to non-NDA receptors and allows the entry of positive ions, the cell's voltage rises. Ultimately, the voltage reaches a certain value that causes the Mg^{2+} ion to be removed from the opening of the NMDA receptor. Ca^{2+} flows through the open NMDA receptor and causes various activities to occur that lead to cell death.

A Sporadic AD

Etiology

Environmental factors,
genetic predisposition

Subtle changes in A β
production or clearance

Pathophysiological alterations

Oligomerization of A β_{42} and initial (diffuse) A β_{42} deposits

Subtle effects of soluble A β_{42} oligomers on synaptic function

Inflammatory responses (microglial and astrocytic activation)
and amyloid plaque formation

Progressive synaptic/neuritic injury

Altered neuronal ionic homeostasis & oxidative injury

Aberrant oligomerization and hyperphosphorylation of tau

Widespread neuronal dysfunction and
cell death associated with neurotransmitter deficits

Dementia and neurodegeneration

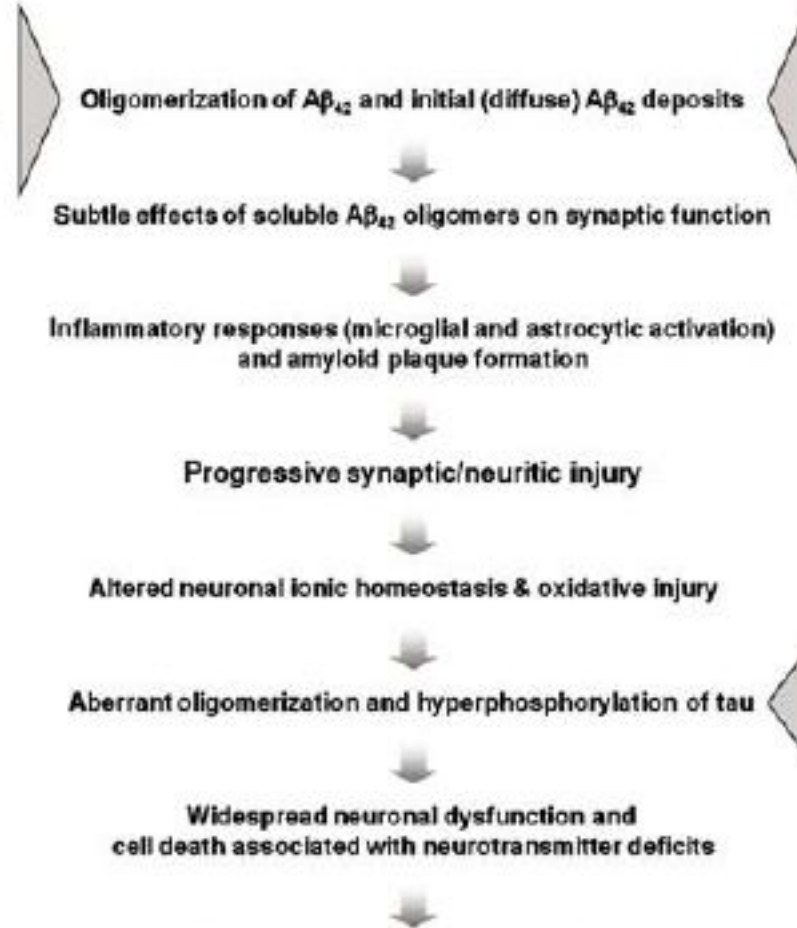
Familial AD

Etiology

Mutations in β APP or presenilin

Increase in total A β production
or increase in the A $\beta_{42}/40$ ratio

Chromosome 17-linked FTLN



Αλλαγή στα επίπεδα των πρωτεϊνών

- Προ-φλεγμονώδεις παράγοντες (φλεγμονή)
- Προ-αποπτωτικοί παράγοντες(απόπτωση)
- Νευροτροφικοί παράγοντες
- Σηματοδοτικά μόρια των συνάψεων (συναπτική δυσλειτουργία)
- Συνοδευτικές πρωτεΐνες
- Αντιοξειδωτικές πρωτεΐνες-ένζυμα
- Οξειδωμένες πρωτεΐνες
- Πρωτεΐνες που εμπλεκονται στον μεταβολισμό
- Δομικές πρωτεΐνες

Table 4

Altered proteins in AD

Protein	Change	Reference
Heat Shock Proteins		
Alpha crystallin B chain	I	103;218
Glucose regulated protein 75 kDa (GRP75)	D	103;218
Glucose regulated protein 75 kDa (GRP94)	I	103;218
Heat shock 60 kDa, mitochondrial	D	219
Heat shock 90kDa protein 1, beta	Enriched in amyloid plaques	99
Heat shock cognate 71	Oxidation	104
Heat shock protein 70 RY	I	103;218
T-complex protein 1 (TCP-1)	D	220
Synaptosomal proteins		
Beta-soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein (Beta SNAP)	D	107
Synaptosomal associated protein 25 kDa (Snap-25)	D	100
Synaptotagmin I	D	107
Guidance Proteins		
Didyropyrimidinase-related protein 2 (DRP-2)	D	108
Signal Transduction Proteins		
14-3-3 beta/alpha	Enriched in amyloid plaques	99
14-3-3 epsilon protein	I	89;113
14-3-3 gamma protein	I	89;113
14-3-3 zeta	Enriched in amyloid plaques	99
2'-3'-Cyclic nucleotide 3-phosphodiesterase (CNPase)	D	110
Alpha-Endosulfine	D	221
ARPP-19	D	222
cAMP-dependent protein kinase (PKA)	D	222
Fatty acid-binding protein, heart	D	219
Guanine nucleotide-binding protein beta subunit	D	219
Histamin-releasing factor	D	223
Nucleoside diphosphate kinase A (NDKA)	D	111
Stathmin	D	112

Antioxidant proteins

Alcohol dehydrogenase (ADH)	I	117
Antioxidant protein 2 (1-Cys peroxiredoxin) (1-Cys Prx)	I	224
Carbonyl reductase (CBR)	I	117
Peroxiredoxin I (Prx-I)	I	118
Peroxiredoxin II(Prx-II)	I	118;119
Peroxiredoxin III (Prx-III)	D	119
Peroxiredoxin VI	I	119
Superoxide dismutase	D	116

Oxidized Proteins

Alpha-enolase	Oxidation/Nitration	104
Beta-actin	Oxidation/D/Nitration	122;123
Creatine kinase BB	Oxidation/D	105;225
Didyropyrimidinase-related protein 2	Oxidation/D	104
Gamma-Enolase	Oxidation/Nitration	104
Glutamate Transporter, EAAT2	Oxidation/D	123
Glutamine synthase	Oxidation/D	105
Heat shock cognate 71	Oxidation	104
L-Lactate dehydrogenase	Oxidation/Nitration	104
Neuropolypeptide h3	Oxidation/Nitration	104;123;226
Triosephosphate Isomerase	Oxidation/Nitration	122;226
Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1	Oxidation	105
Metabolism, Memory		
ATP synthase alpha chain, mitochondrial	D	219
ATP synthase beta chain, mitochondrial	I	219
Beta-enolase	D	219
NADH-ubiquinone oxidoreductase 24 kDa subunit, mitochondrial [Precursor]	D	227
NADH-ubiquinone oxidoreductase 75 kDa subunit, mitochondrial [Precursor]	D	227
Phosphofructokinase, muscle ttype	Enriched in amyloid plaques	99
Phosphofructokinase, platelet type	Enriched in amyloid plaques	99
Ubiquinol-cytochrome-c reductase complex III core protein I	D	228
Voltage-dependent anion-selective channel protein 1 (VDAC1)	D	229

Apoptosis-related proteins

Bim/BOD (Bcl-2 interacting mediator of cell death/Bcl-2 related ovarian death gene)	I	121
DNA fragmentation factor 45 (DFF45)	D	230
p21	I	121
Procaspase-3	D	230
Procaspase-8	D	230
Procaspase-9	D	230
Receptor interacting protein (RIP)-like interacting CLARP kinase (RICK)	I	230
Zipper interacting protein kinase	I	121
Structural proteins		
Collagen I, alpha-1, polypeptide	Enriched in amyloid plaques	99
Coronin, actin binding protein	Enriched in amyloid plaques	99
Drebrin	D	231
Fibrinogen, gamma	Enriched in amyloid plaques	99
NF-L	D	232
Tau	Enriched in amyloid plaques	99
Vimentin	Enriched in amyloid plaques	99
Proteolysis		
Antitrypsin	Enriched in amyloid plaques	99
ATPase, Ca ⁺⁺ transporting plasma membrane protein 2	Enriched in amyloid plaques	99
ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal V0 subunit A	Enriched in amyloid plaques	99
ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal V1 subunit B	Enriched in amyloid plaques	99
ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal V1 subunit D	Enriched in amyloid plaques	99
ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal V1 subunit E	Enriched in amyloid plaques	99
Cathepsin D	Enriched in amyloid plaques	99
Cystatin B	Enriched in amyloid plaques	99
Cystatin C	Enriched in amyloid plaques	99
Ubiquitin-activating enzyme E1	Enriched in amyloid plaques	99
Vacuolar ATPase subunit H	Enriched in amyloid plaques	99

Glial associated proteins		
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	I	100
Membrane trafficking proteins		
Dynamin 1	Enriched in amyloid plaques	99
Dynein, heavy polypeptide 1	Enriched in amyloid plaques	99
Other		
Amyloid beta-peptide	Enriched in amyloid plaques	99
CSF proteins		
Alpha-1 antitrypsin	I	233
Alpha-1 beta glycoprotein	D	233
Apolipoprotein A1	D	233
Apolipoprotein E	D	233
Apolipoprotein J	D	233
Beta-2 microglobulin	I	234
Cell cycle progression 8 protein	D	233
Kininogen	D	233
Proapolipoprotein	D	234
Retinol-binding protein	D	233
Transthyretin	I	234

Από γενετικής πλευράς η AD μπορεί να διακριθεί σε τρεις μορφές

1. **autosomal-dominant familial AD (<5%)**. Οι περισσότερες από αυτές οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες amyloid precursor protein (*APP*), presenilin 1 (*PSEN1*), και presenilin 2 (*PSEN2*).
2. **familial AD without clear mendelian inheritance (familial aggregation)**. Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς λόγω οικογενούς συσσώρευσης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου
3. **sporadic AD without familial aggregation**. Πολυπαραγοντική αιτιολογία. Προδιαθεσικός γενετικός παράγοντας: πολυμορφισμοί στο γονίδιο της απολιπορωτεΐνης E

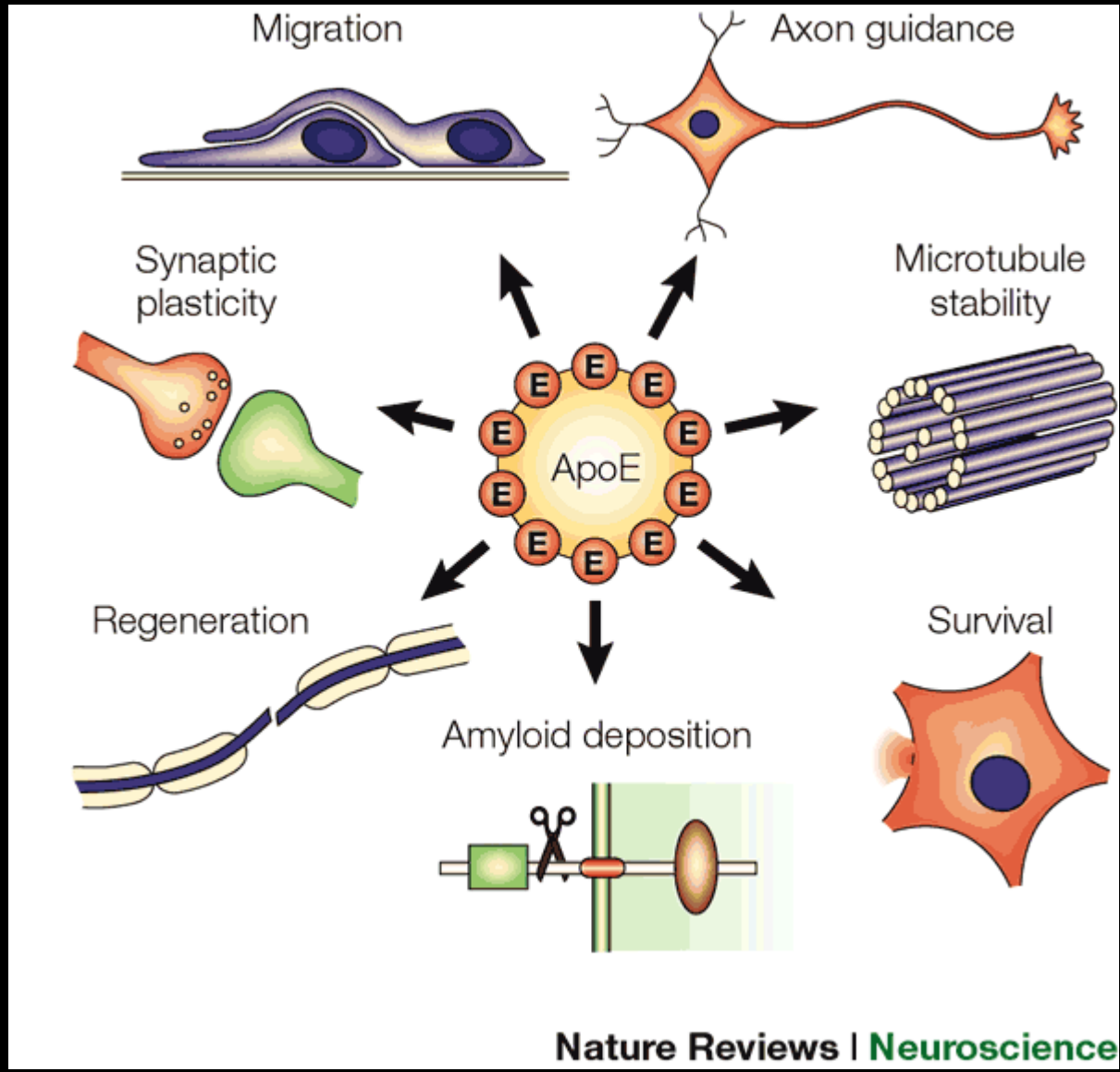
AUTOSOMAL-DOMINANT FAMILIAL AD.

- *Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη amyloid precursor protein (APP) στο χρωμόσωμα 21. Όλες οι μεταλλάξεις που έχουν ανακαλυφθεί έως τώρα αφορούν τα εξόνια 16 και 17 που ενέχονται στις θέσεις πρωτεόλυσης της APP και έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή Αβ42 . Η ανακάλυψη των μεταλλάξεων αυτών οδήγησε στην υπόθεση του αμυλοειδούς για την ερμηνεία της παθογένειας της νόσου. Ωστόσο υπεύθυνες για ένα μικρό ποσοστό των οικογενών περιπτώσεων*
- *Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες presenilin 1 (PSEN1) (χρωμόσωμα 14), και presenilin 2 (PSEN2) (χρωμόσωμα 1). Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν τις καταλυτικές υπομονάδες της συμπλόκου της γ-σεκρετάσης του ενζύμου που πρωτεολύει την APP. Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή Αβ. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της presenilin 1 αποτελούν την συχνότερη αιτία οικογενούς νόσου και οδηγούν σε επιθετική πρόιμης έναρξης (35-65) νόσο.*

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΣΠΟΡΑΔΙΚΗ AD

Πολυμορφισμοί του γονιδίου της APOE

- Το γονίδιο APOE εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη E.
- Υπάρχουν 3 αλληλόμορφα του γονιδίου e2, e3 και e4 και ένας άνθρωπος μπορεί να έχει οποιονδήποτε από τους παρακάτω συνδυασμούς e2e2, e2e3, e3e3, e3e4, ή e4e4 APOE γονοτύπους. Συγκριτικά με τον συχνότερο γονότυπο APOE e3e3 η παρουσία ενός e2 αλληλόμορφου σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου και μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης άνοιας ενώ η παρουσία αλληλομόρφων e4 σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου και μικρότερη ηλικία εμφάνισης
- Στους καυκάσιους οι ετερόζυγοι για το αλληλόμορφο APOE e4 έχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο και οι ομόζυγοι 8 φορές. Η επίδραση του αλληλομόρφου στην νόσο επηρεάζεται από την ηλικία (μικρότερη επίδραση μετά τα 70) και την εθνότητα (μεγαλύτερος κίνδυνος στους Ισπανούς, καθόλου στους Αφρικανούς)
- Επηρεάζει την ηλικία έναρξης της νόσου στην οικογενή μορφή με μεταλλάξεις της APP αλλά όχι στην μορφή με μεταλλάξεις της presenilin



ΑΡΟΕ

Η ΑΡΟΕ φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια την νόσου

- **Αλληλεπιδρά με Αβ και πρωτεΐνη tau .**
- **Προάγει την μετατροπή των Αβ ολιγομερών και πρωτοινιδίων που είναι τοξικά σε ώριμες ίνες**
- **Προάγει την απομάκρυνση του Αβ από αστροκύτταρα και αιματοεγκεφαλικό φραγμό.**
- **Έχει αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες**

Η λειτουργίες αυτές είναι μειωμένες όσον αφορά στην ΑΡΟΕ4

- Άλλοι προδιαθεσικοί γενετικοί τόποι -πολυμορφισμοί στα χρωμοσώμα χρωμόσωμα 6, 9, 10 και 12 που κωδικοποιούν πρωτείνες που εμπλέκονται στην νόσο πχ cholesterol 24S-hydroxylase (*CYP46A1*), cystatin-C (*CST3*), interleukin 1 (*IL1*), interleukin 6 (*IL6*)recently, apolipoprotein A1 (*APOA1*) and ubiquilin1 (*UBQLN1*)

Κατανόηση των μοριακών μηχανισμών

- **Ανεύρεση βιοδεικτών για πρόληψη (προβλεπτικοί παράγοντες αυξημένου κινδύνου εμφάνισης νόσου, πρώιμη διάγνωση, παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία)**

Απεικονιστικές τεχνικές: απεικόνιση αμυλοειδούς με MRI και χρήση παραγόντων που δεσμεύονται στο αμυλοειδές

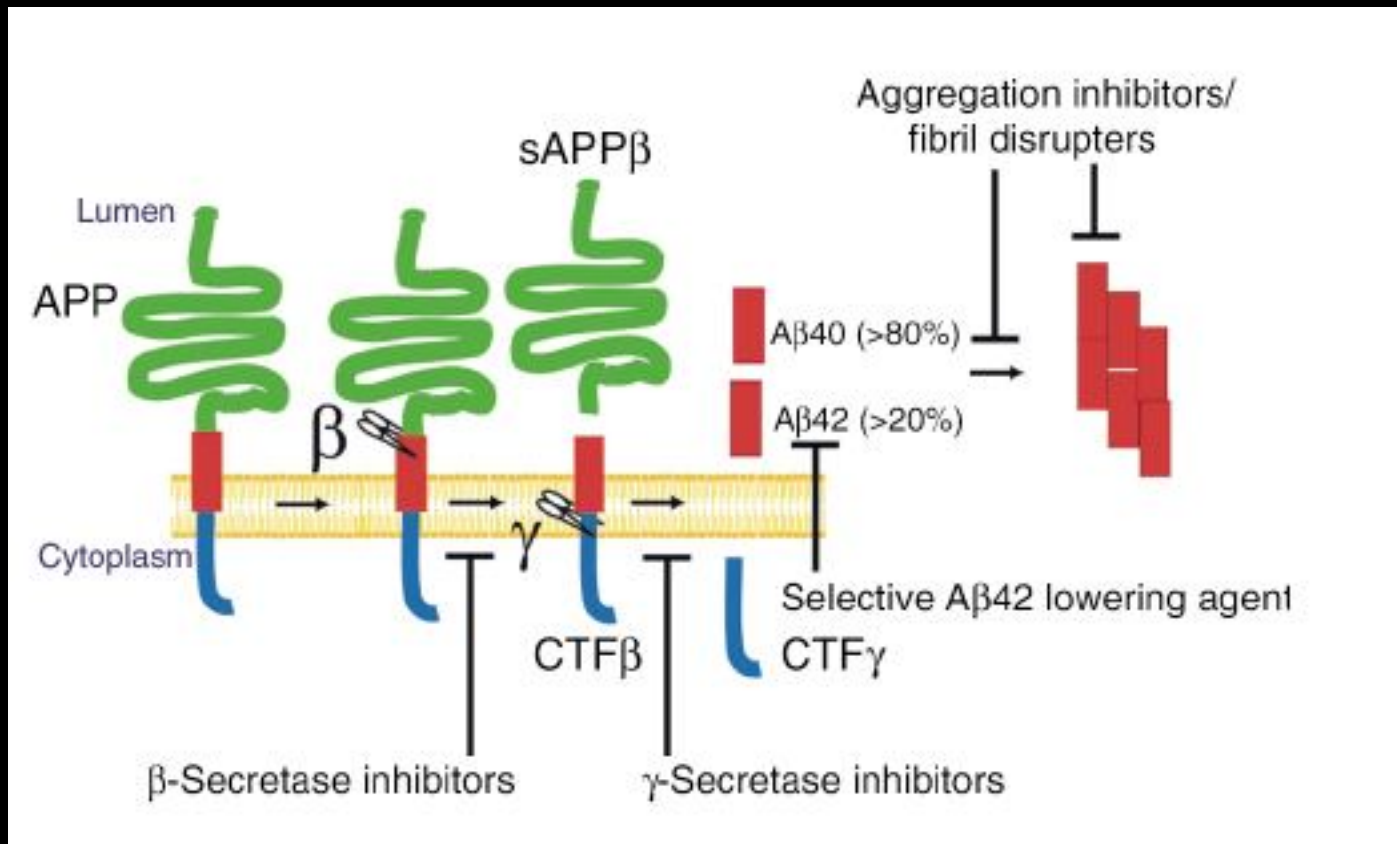
Επίπεδα στο πλάσμα Αβ (προβλεπτικός δείκτης)

Επίπεδα στην ΕΝΥ Αβ και tau (διάγνωστικοί δείκτες)

Ταυτοποίηση προδιαθεσικών γονιδίων

- **Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις**

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ



ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

- **Αναστολείς σεκρετάσης.** Αναστολείς γ-σεκρετάσης. Μειώνουν τα επίπεδα του Αβ42. Ήδη σε κλινικές μελέτες. Ωστόσο πιθανές παρενέργειες προβλήματα 1) από αναστολή άλλων σηματοδοτικών μονοπατιών (Notch) όπου η γ-σεκρετάση εμπλέκεται και 2) αυξάνουν τα επίπεδα της APP CTFβ που μπορεί να έχει νευροτοξική δράση
- **Παράγοντες που μειώνουν τα επίπεδα του Αβ. ΜΣΑΦ και Στατίνες.**

ΜΣΑΦ Έχει δειχθεί ότι μειώνουν εκλεκτικά την παραγωγή του Αβ42 και αντί αυτού παράγεται Αβ38 . Ο μηχανισμός όχι καλά μελετημένος. Ωστόσο ανεξάρτητος από την αναστολή της κυκλοξυγενάσης και πιθανώς αλληλεπιδρούν με την γ-σεκρετάση. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της παραγωγής Αβ38 δεν είναι γνωστά θεωρείται ότι η μείωση του Αβ42 αποτελεί θεραπευτικό στόχο που αξίζει περεταίρω διερεύνησης.

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Παράγοντες που μειώνουν τα επίπεδα του Αβ.

- **Στατίνες και φάρμακα που μειώνουν την χοληστερόλη.** Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ενώ εκείνοι που λαμβάνουν στατίνες (αναστολείς της αναγωγής του β-hydroxy-β-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) εμφανίζουν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης 1) απευθείας μείωση της παραγωγής Αβ μέσω αλλαγών στην δραστηριότητα της γ-σεκρετάσης 2) έμμεση μείωση της εναπόθεσης Αβ μέσω αλλαγών στην ApoE 3) ευεργετική επίδραση στα αγγεία (πχ ένα ισχαιμικό επεισόδιο μπορεί να οδηγήσει στην κλινική εκδήλωση ή επιδείνωση της νόσου)

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

- Αναστολείς της συσσώρευσης η επαγωγείς της κάθαρσης του αμυλοειδούς

Παράγοντες που δεσμεύουν μεταλλικά ιόντα. Καθώς ο ψευδάργυρος και άλλα δισθενή κατιόντα φαίνεται να είναι απαραίτητα για την συσσώρευση του αμυλοειδούς. Clioquinol (χηλικός παράγοντας που δεσμεύει τον ψευδάργυρο) βρίσκεται σε φάση II κλινικών μελετών)

Αβ ανοσοποίηση (χορήγηση Αβ για την παραγωγή αντισωμάτων)– χορήγηση έτοιμων αντι-Αβ αντισωμάτων. (a) Επάγουν την κάθαρση του Αβ (b) αποδιοργανώνουν τα ινίδια (c) αναστέλλουν ην δημιουργία των ινιδίων και (d) αναστέλλουν την τοξική δράση των Αβ συσσωρευμάτων. Διακόπηκαν οι μελέτες φάσης II λόγω μηνιγγοεγκεφαλίτιδας σε 5% των ατόμων

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

- Αναστολείς της συσσώρευσης ή επαγωγείς της κάθαρσης του αμυλοειδούς

Ενίσχυση των μηχανισμών κάθαρσης πχ
Φαρμακολογικές μοριακές συνοδευτικές πρωτεΐνες.
Θέλει βαθιά γνώση και προσοχή για να μην στραφεί
η ισορροπία προς την παραγωγή ενδιάμεσων πιο
τοξικών προϊόντων

- **Φάρμακα που στοχεύουν στους μηχανισμούς τοξικότητας (μη ειδικά)** πχ, αναστολείς σηματοδοτικών μονοπατιών νευροτροφικοί παράγοντες αντι-αποπτωτικοί παράγοντες, αντι-οξειδωτικά κτλ

Target	Product	Description	Status in AD
β-Amyloid (Aβ)	Bapineuzumab (AAB-001)	Humanized mAb against Aβ	Phase III
	CAD106	Vaccine with a fragment of the Aβ protein	Phase II
	ACC-001	Aβ-related immunotherapeutic conjugate	Phase II
	LY2062430	Antibody against soluble Aβ	Phase II
	PF-4360365 (RN1219)	Humanized mAb against Aβ	Phase II
	Affitope vaccine	Vaccine against Aβ	Phase I
	Anti-Aβ	mAb against Aβ	Phase I
	R1450	HuCAL-derived human mAb against Aβ	Phase I
APP N-terminal (N-APP)	N-APP antagonist	N-APP antagonist	Discovery
β-site APP-cleaving enzyme 1 (BACE1)	CTS-21166	BACE1 inhibitor	Phase I
Caspase-6 apoptosis-related cysteine peptidase (CASP6; MCH2)	CASP6 inhibitor	CASP6 inhibitor	Discovery
γ-Secretase	LY450139	γ-Secretase inhibitor	Phase III
	NIC5-15	γ-Secretase inhibitor	Phase II
	Begacestat (GSI-953)	γ-Secretase inhibitor	Phase I

