



Neurodegenerativní onemocnění neuropatologické aspekty

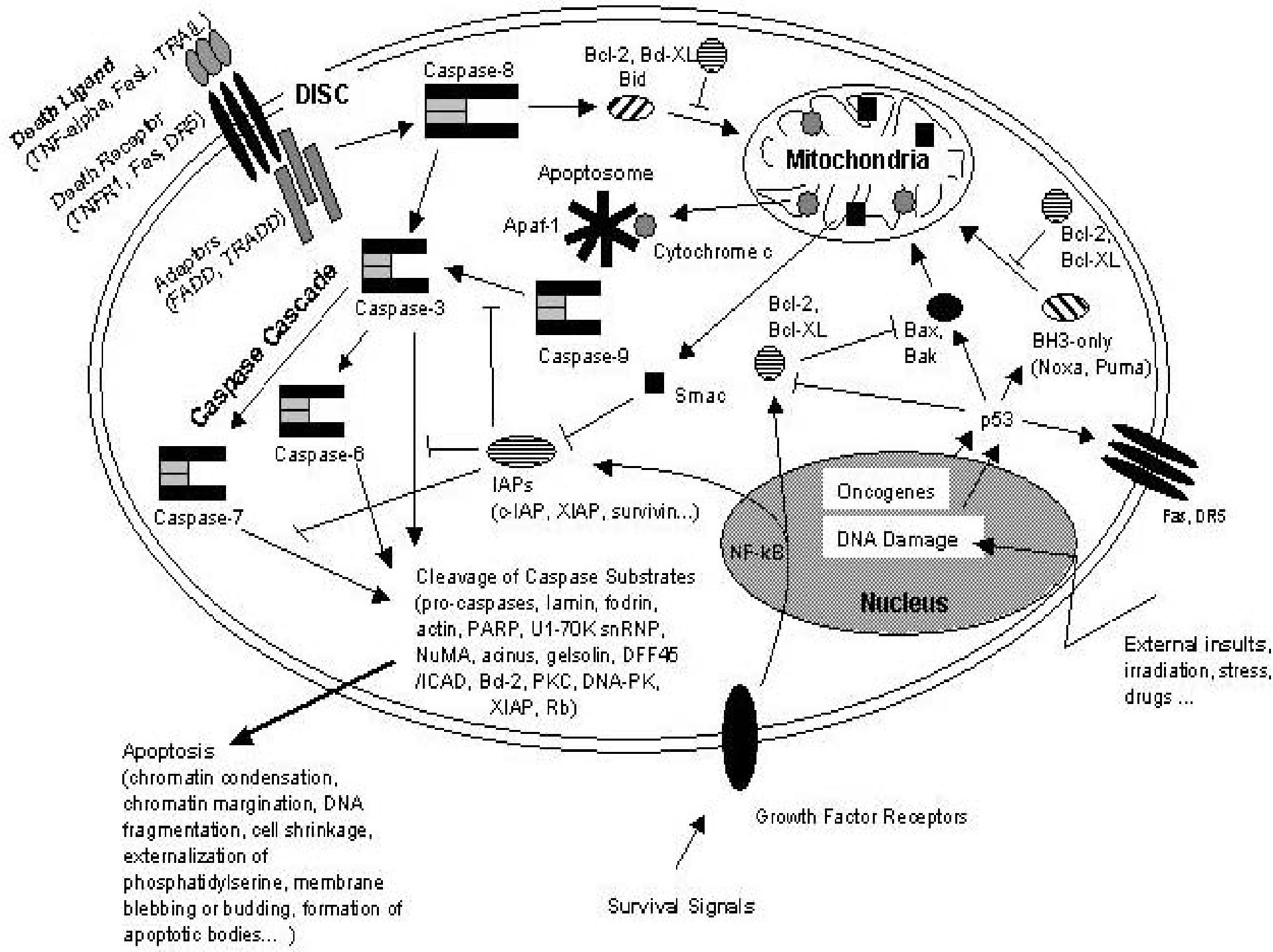
Radoslav Matěj

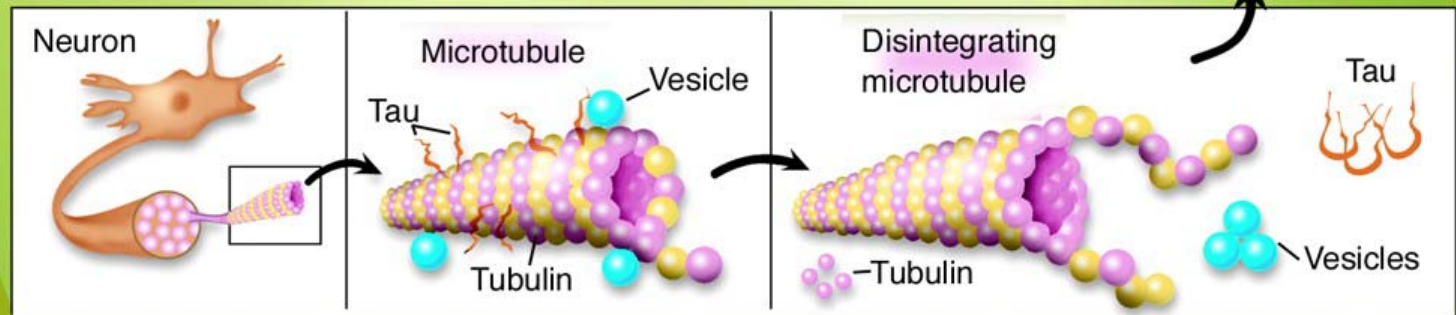
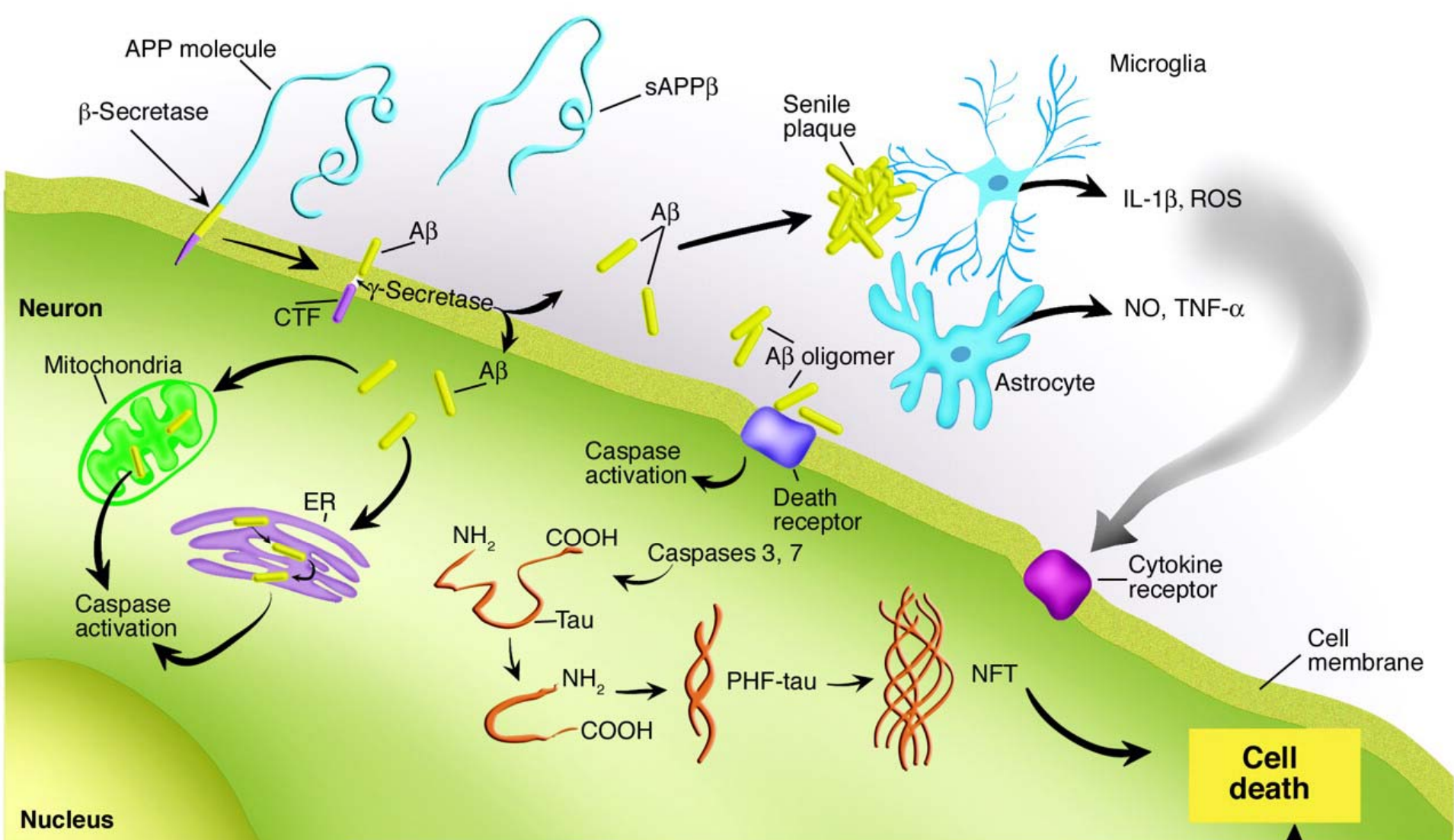
Oddělení patologie FTNsP, PRAHA

Pracovní skupina pro diagnostiku a studium
neurodegenerativních onemocnění

Neurodegenerativní onemocnění

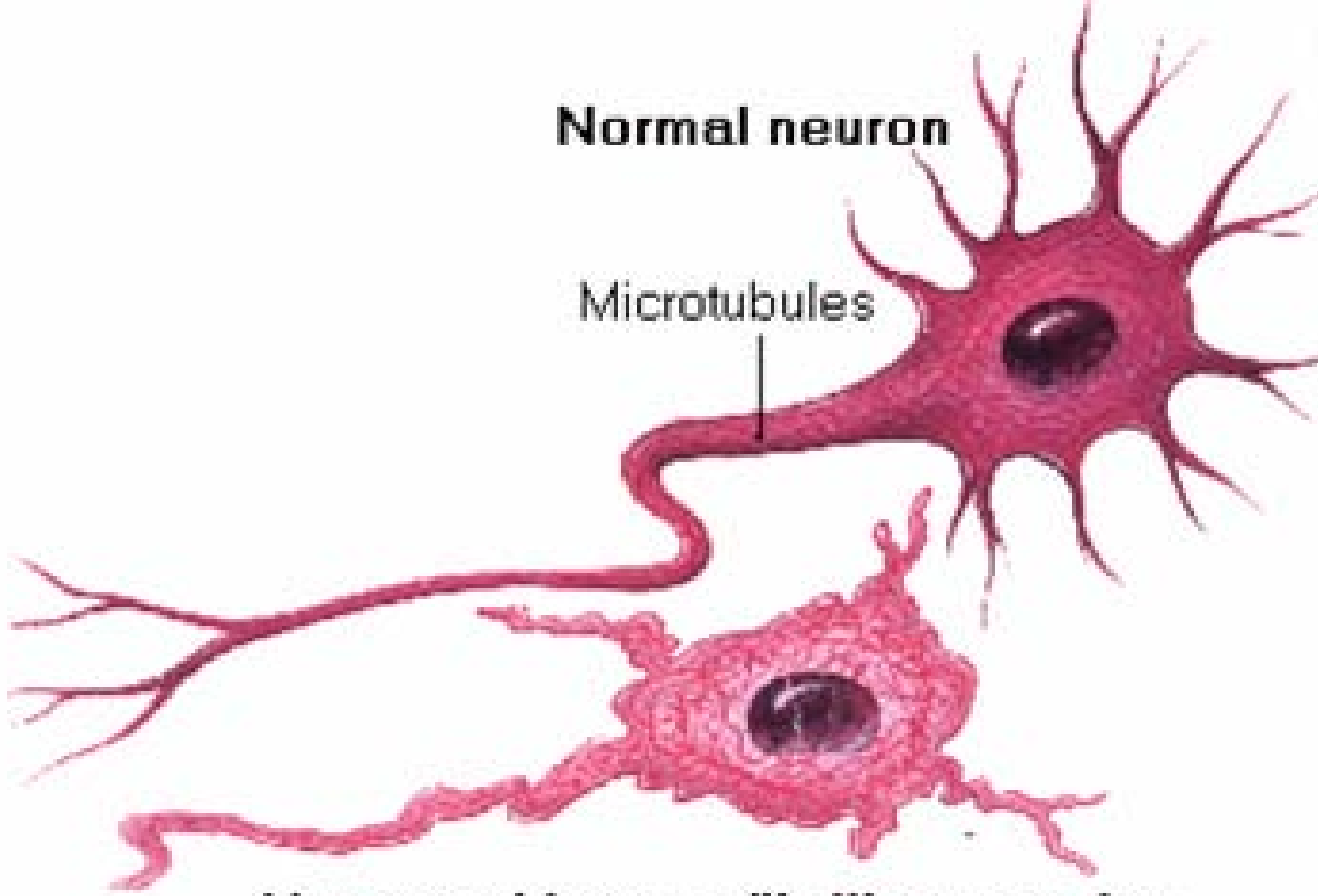
- Apoptóza
- Oxidativní poškození (ROS)
- Abnormální interakce protein-protein a poruchy degradace proteinů
- Genetické pozadí
- Defekt ubiquitinového proteosomového degradačního systému
- Poškození homeostázy metaloproteinů
- Selhání axonálního a dendritického transportu





Normal neuron

Microtubules



Neuron with neurofibrillary tangles

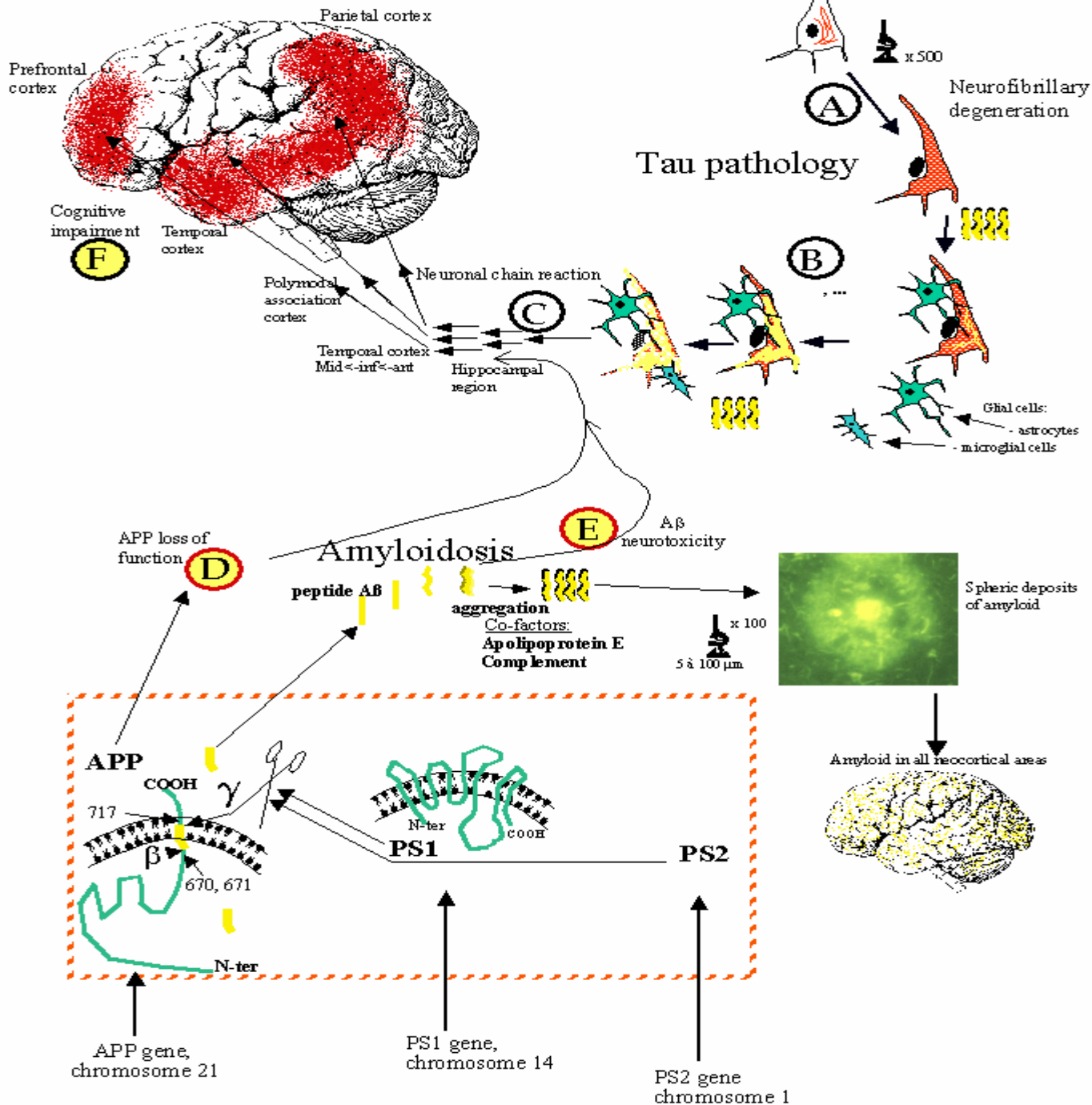
Neurodegenerativní onemocnění

- Alzheimerova nemoc a stárnutí
- Tauopatie
- Synukleinopatie
- Onemocnění s opakováním tripletů
- Prionová onemocnění
- Onemocnění motoneuronu
- Frontotemporální degenerace
- Ostatní (jiné) neurodegenerace

Alois Alzheimer s rodinou cca 1890



Dr. Alois Alzheimer and family, circa 1890.



Anatomické změny

- Atrofie vyjádřena více u presenilní formy
- Numerická atrofie neuronů isokortexu, entorhinální kůry
- Numerická atrofie - ergních neuronů
nc. basalis Meynerti a další
- Atrofie dendritických systémů

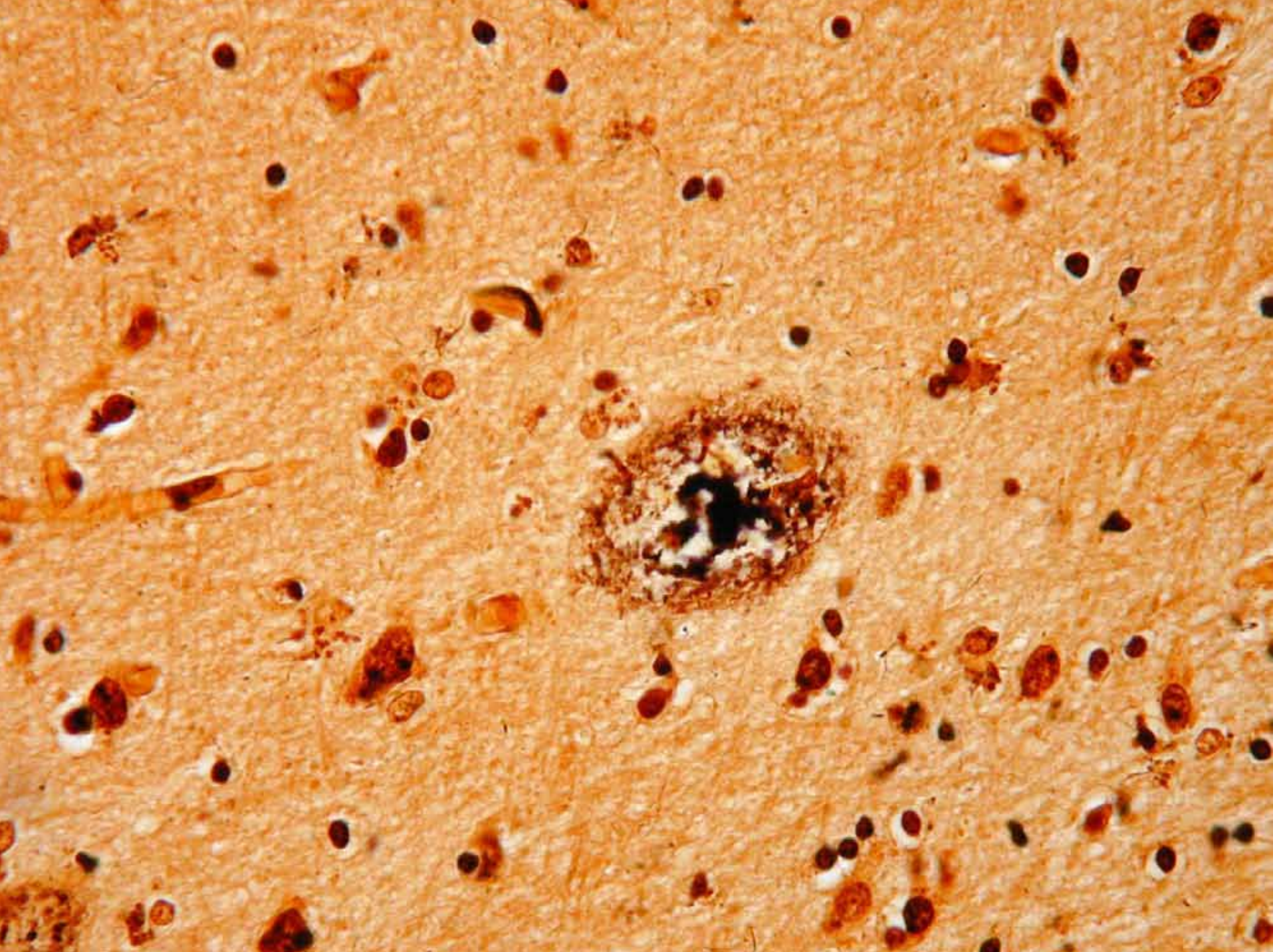
Markery definitivní diagnózy

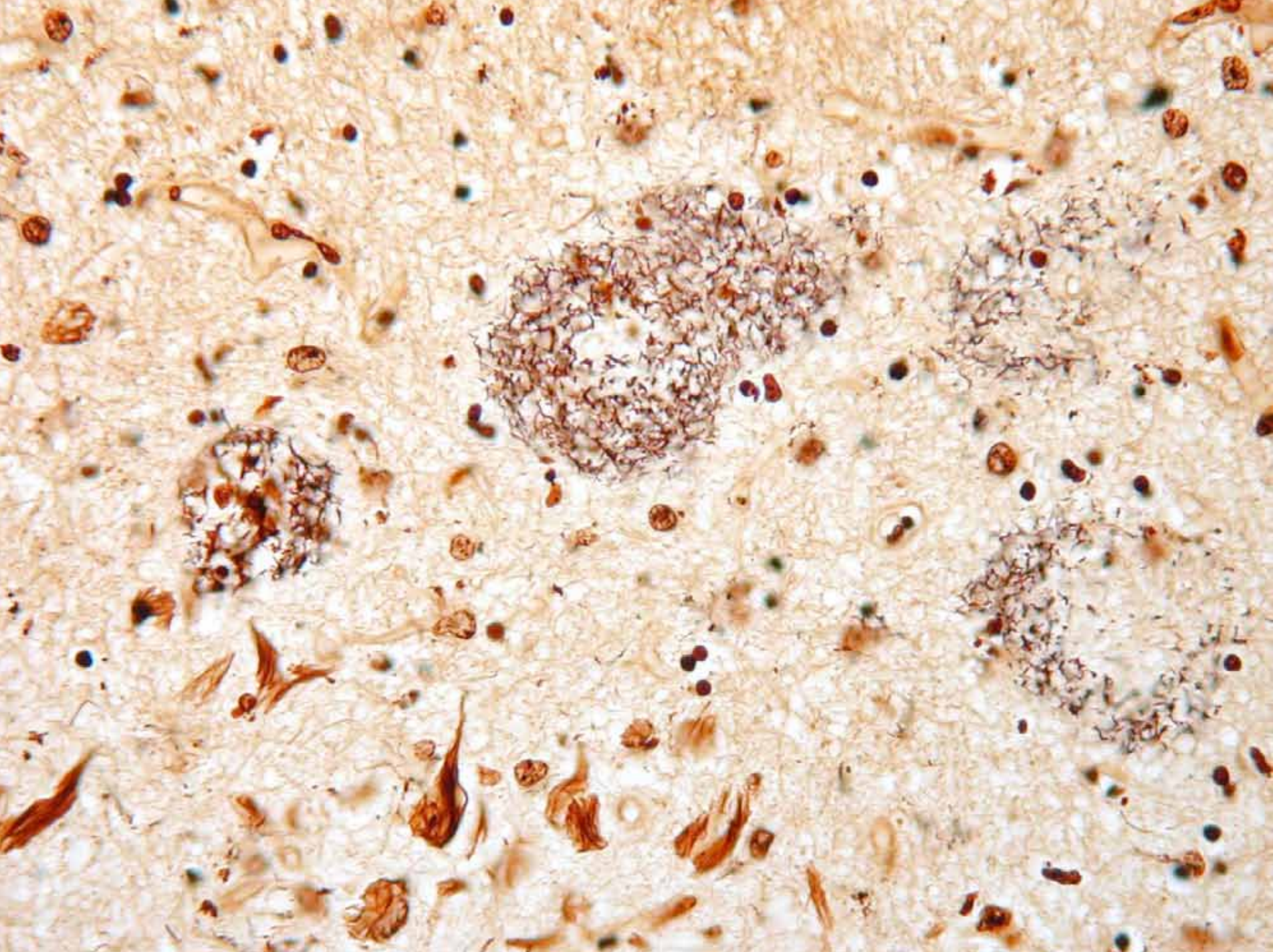
- NEURITICKÉ PLAKY

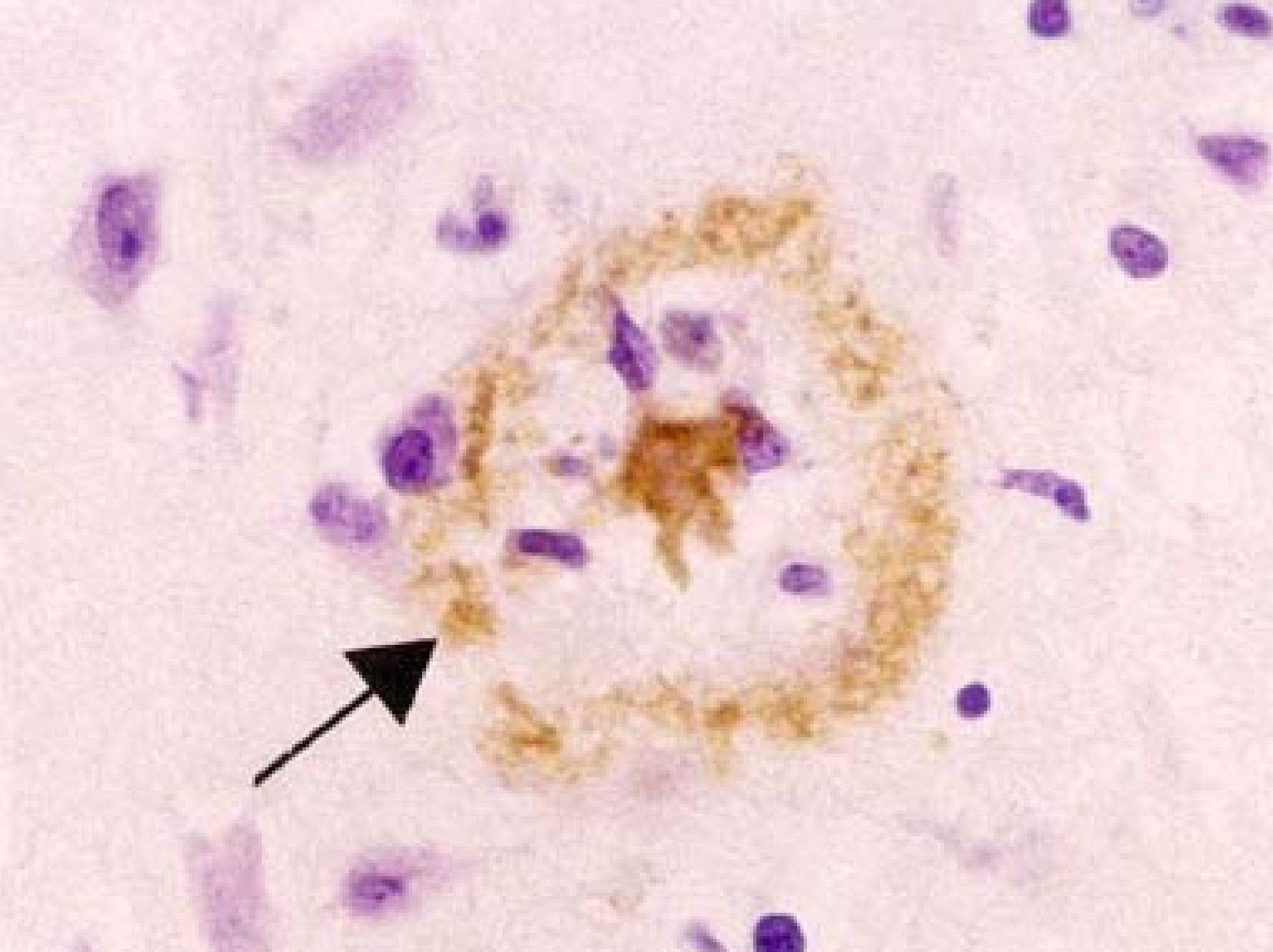
- NEURONÁLNÍ KLUBKA

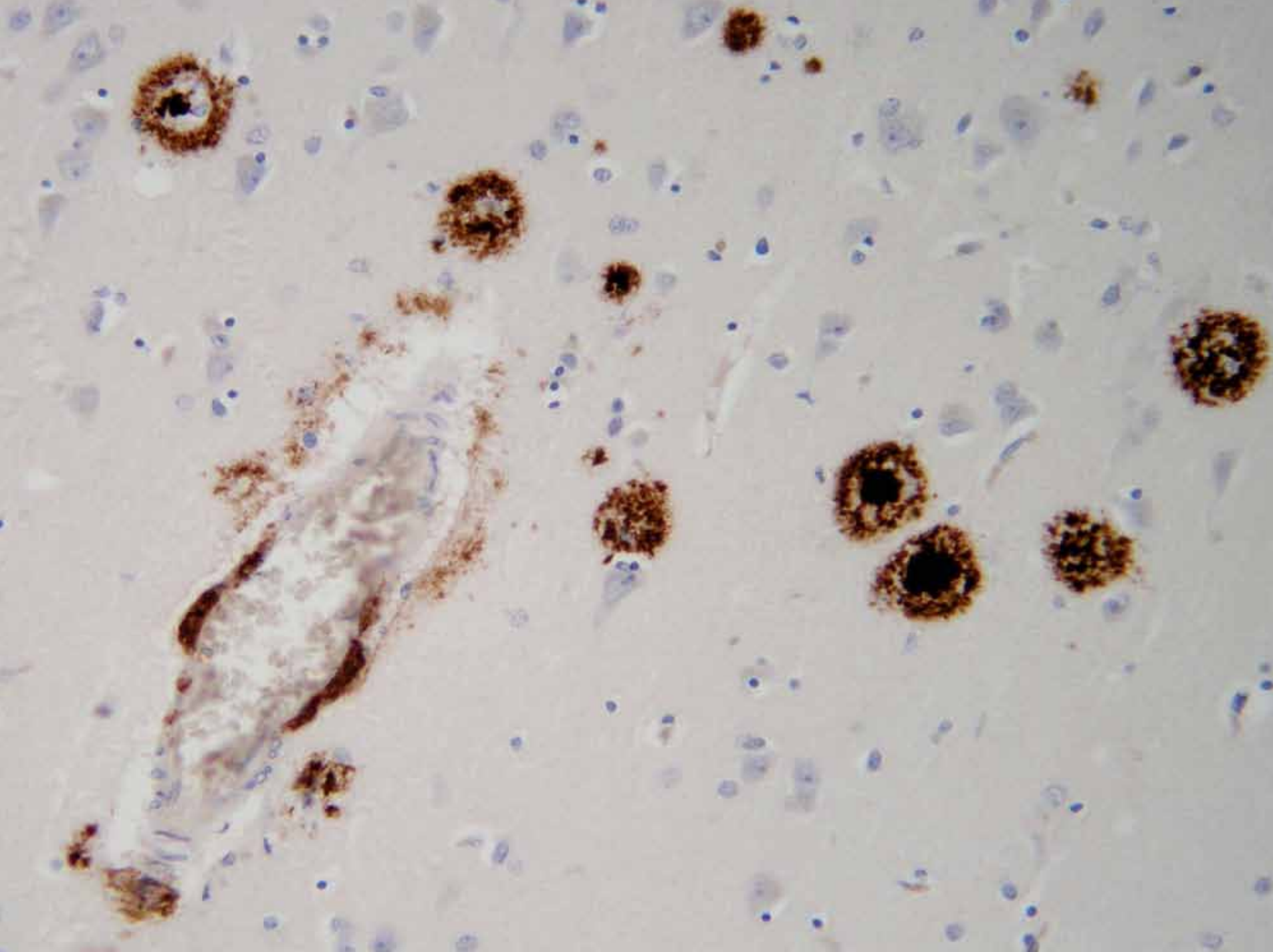
syn. Alzheimerovy změny neurofibril
tangles

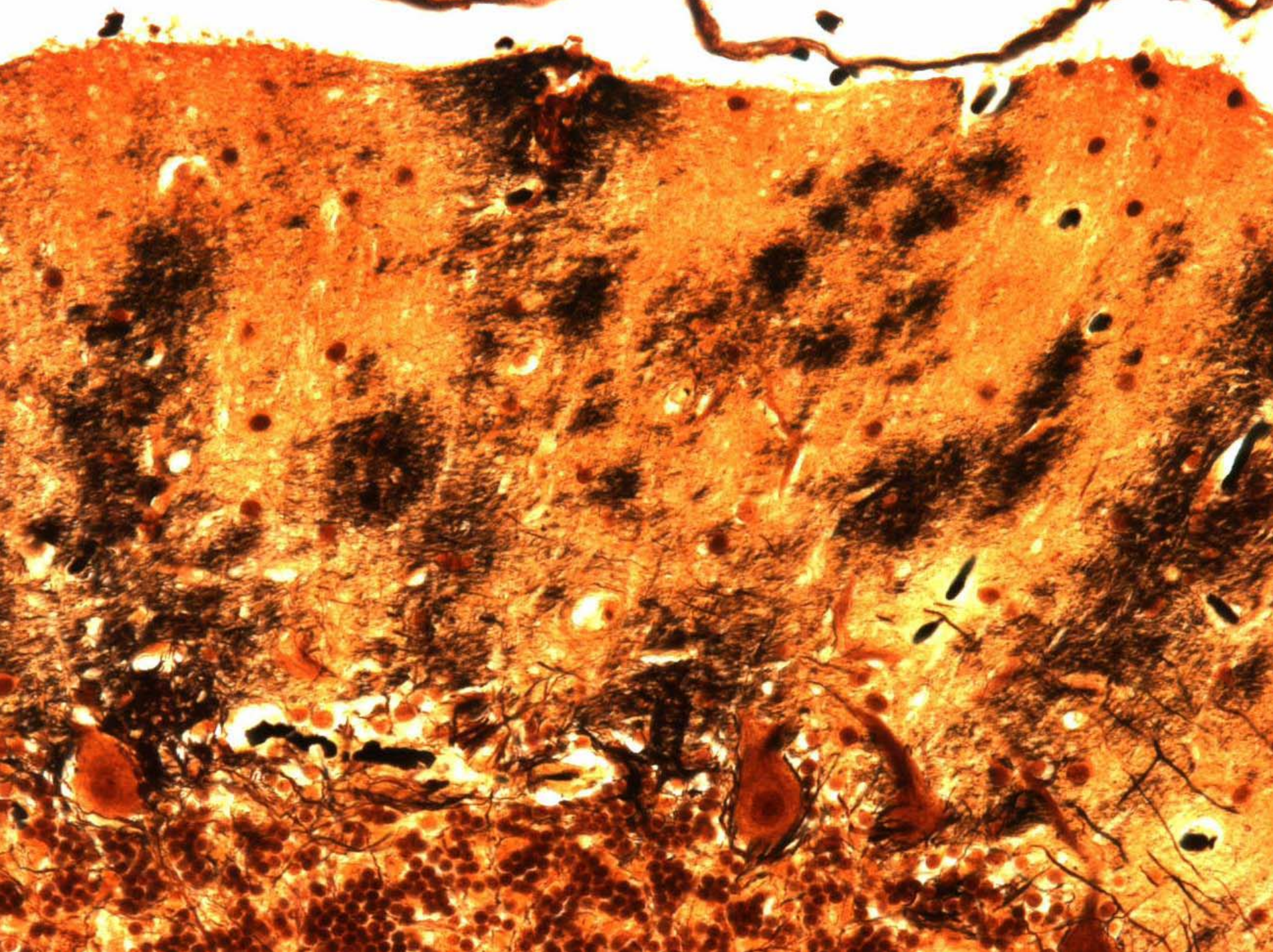


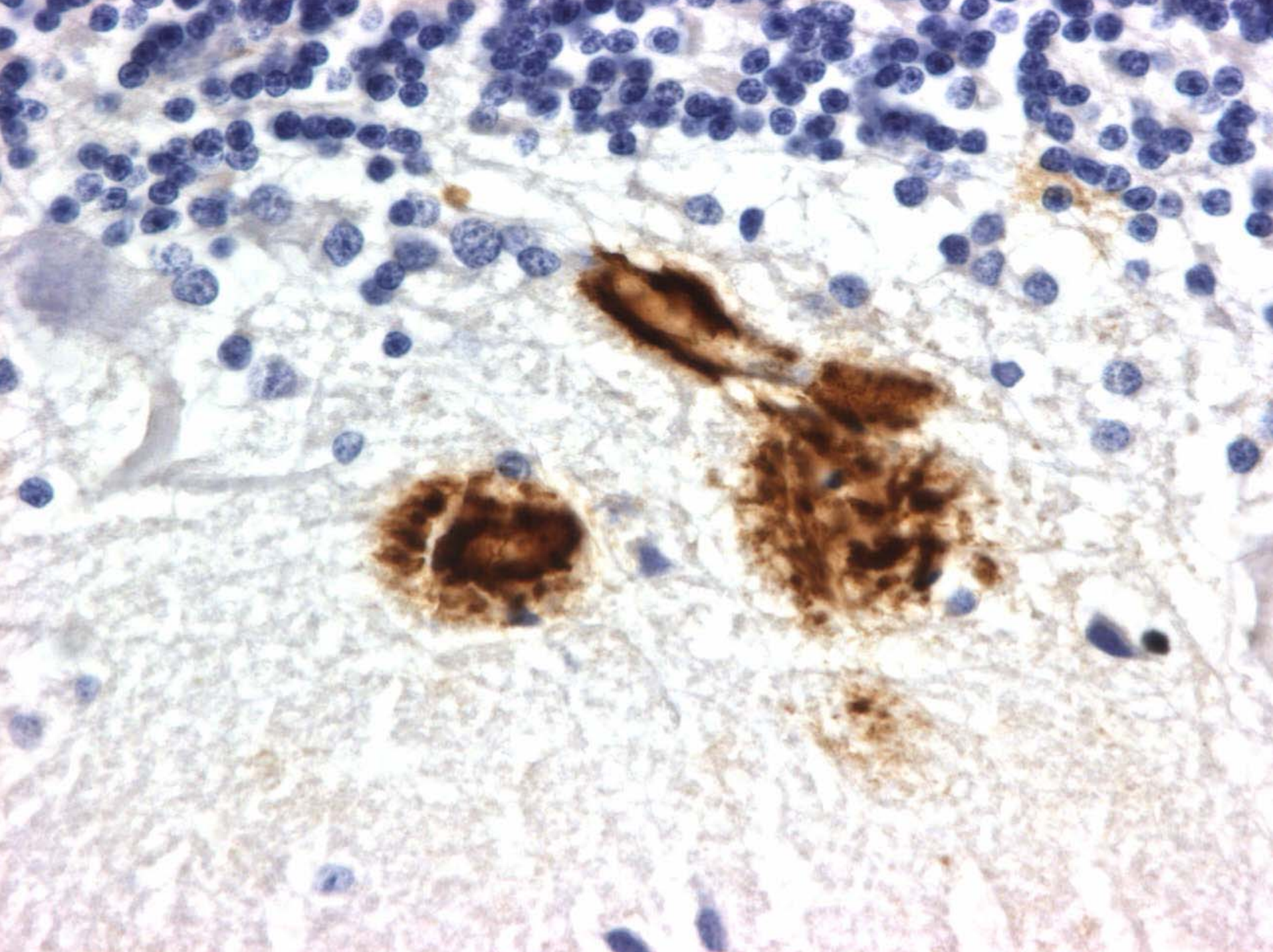






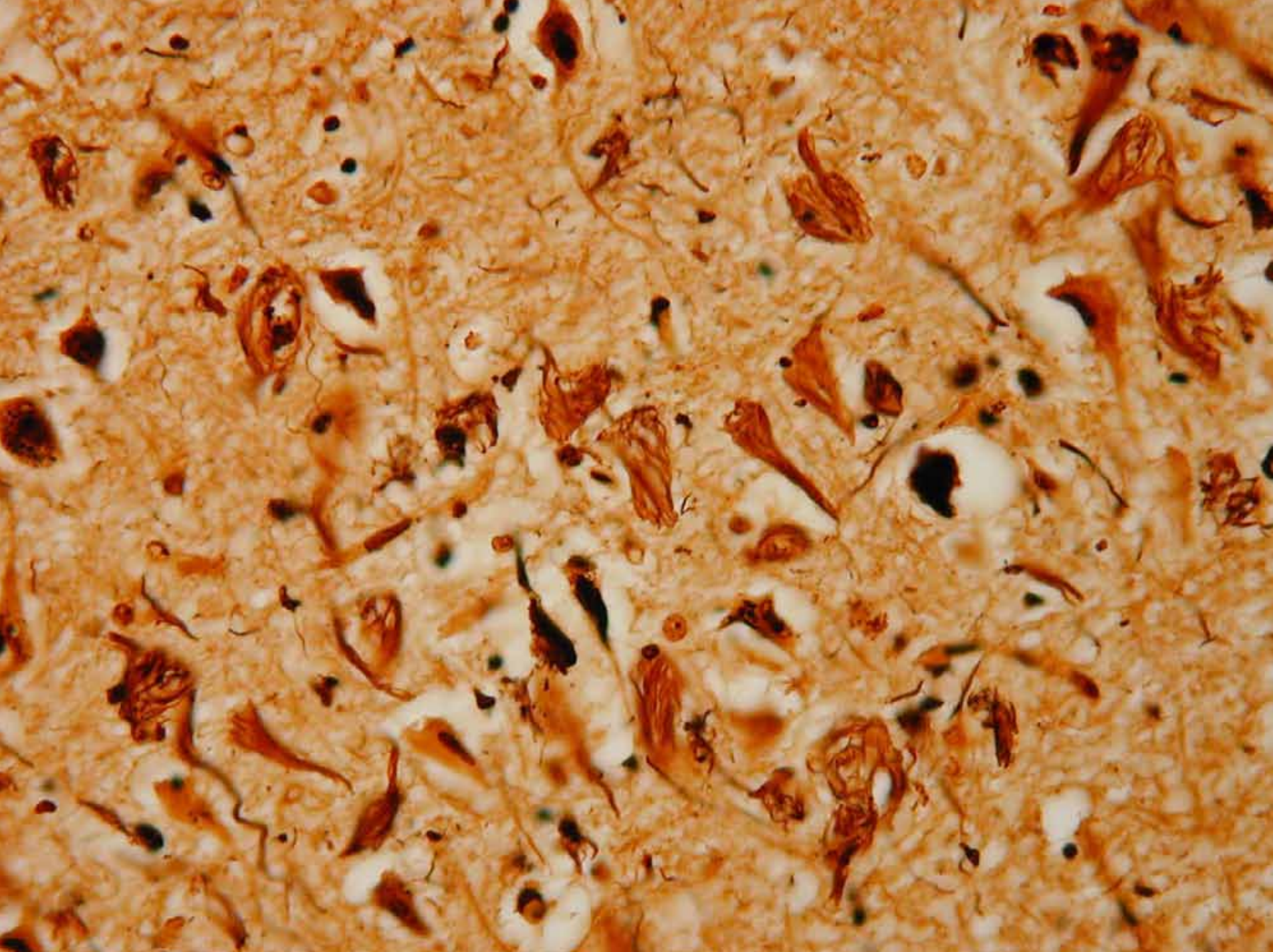


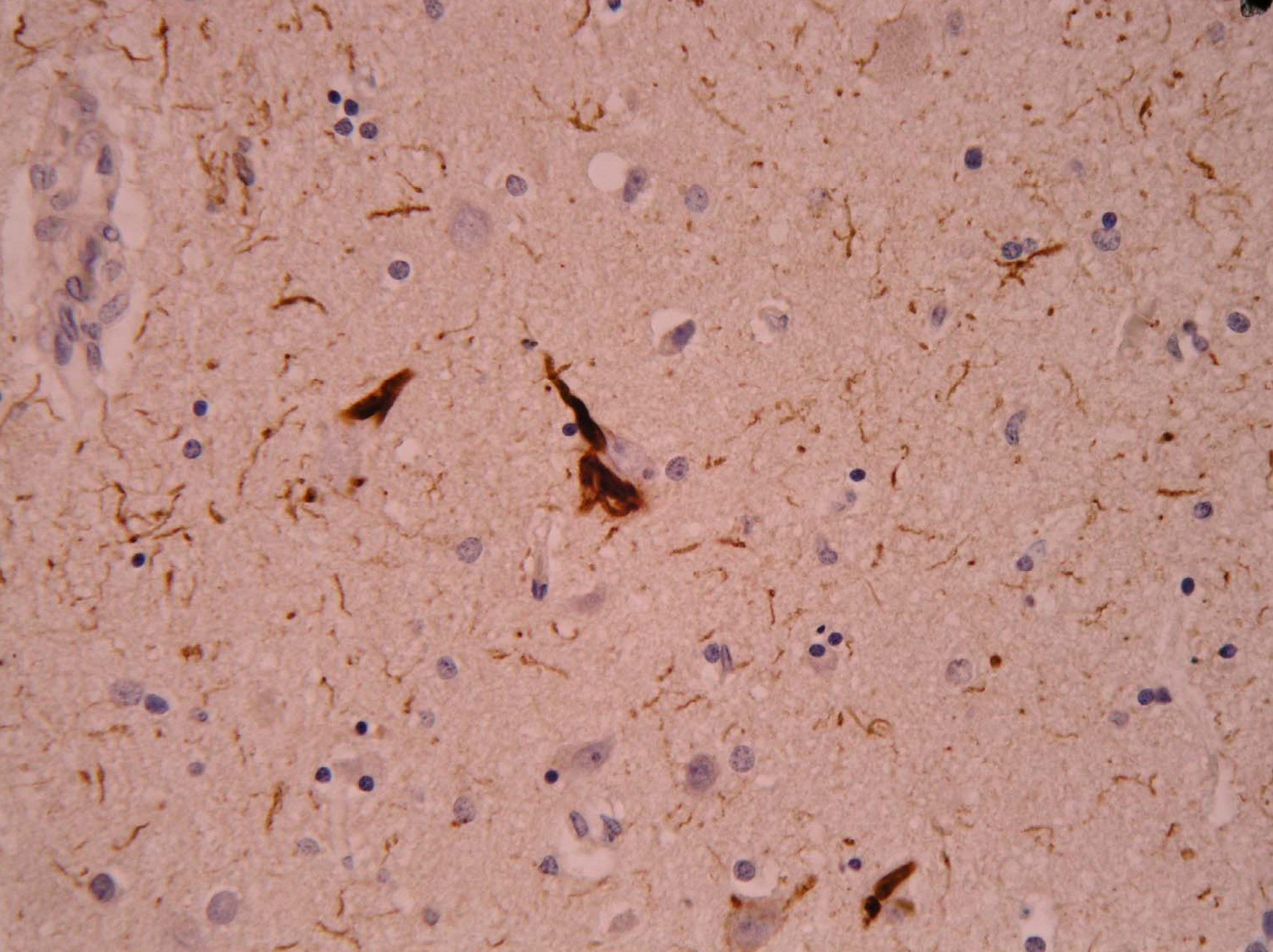




Tangles

- Neuronální klubka, Alzheimerovy změny neurofibril
- párová spirální vlákna
- tau protein v asociaci s mikrotubuly
- hyperfosforylace





Definitivní diagnóza AN

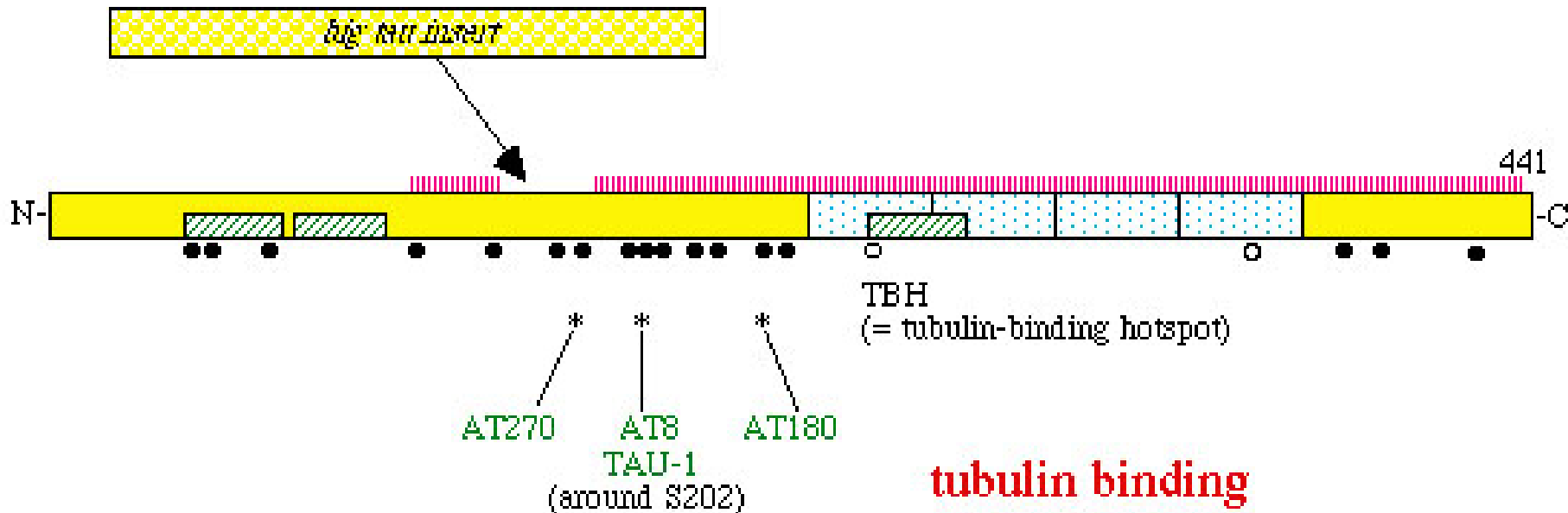
- Khachaturian kriteria
- CERAD kriteria
- NIA – Reagan Institute kriteria
 - Skórování dle Braakových I-VI



Varianty AN

- Plaque-predominant (plaque-only)
 - Až 25 %
- Tangle-predominante (tangles-only)
 - 5-6 %

TAU PROTEIN



membrane association??

||||| sequence conserved between rat and human tau

* epitope of the indicated antibody

●/○ site is phosphorylated in some molecules (serine threonine kinase / other kinase)

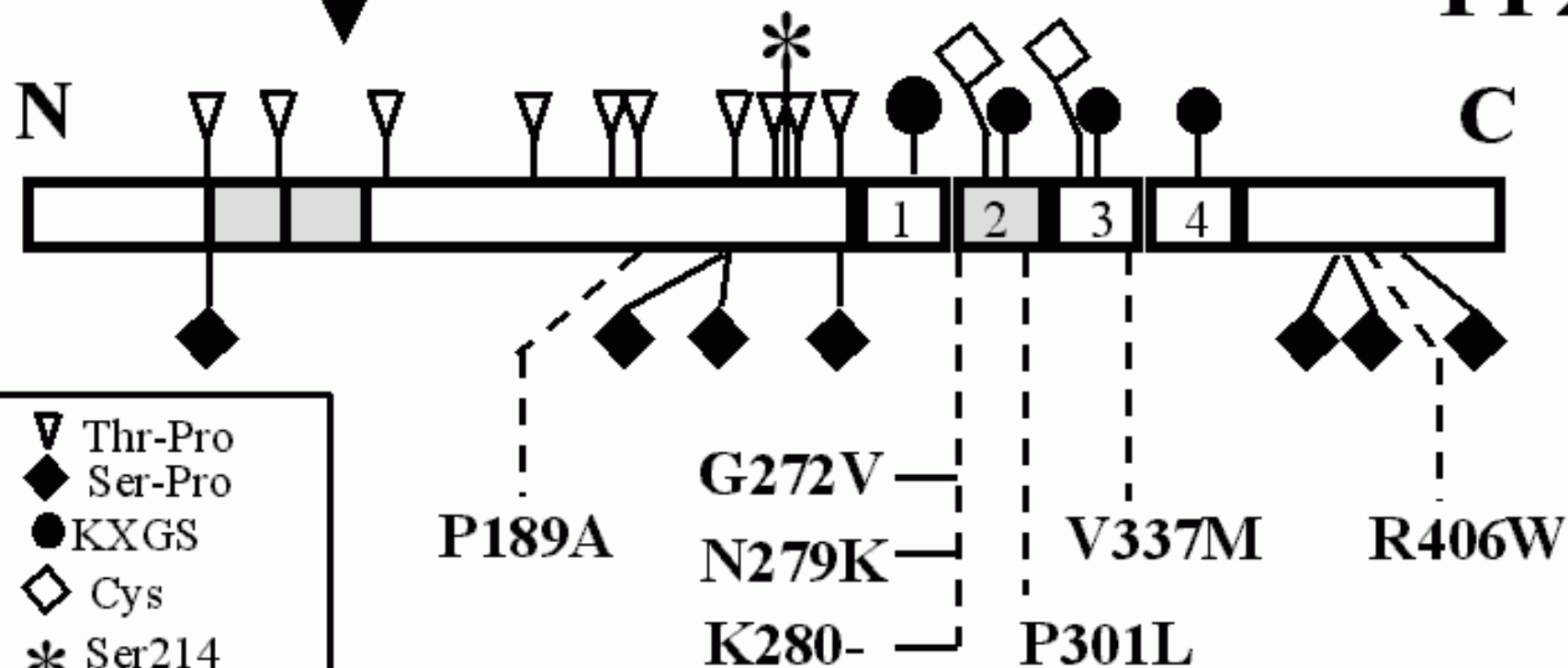
▨ domain can be found only in some tau molecules due to alternative mRNA splicing

▤ tubulin-binding repeats

MAPK
GSK3 β
Cdk5

PKA **MARK**

PP2A
PP2B



▽ Thr-Pro
◆ Ser-Pro
● KXGS

◇ Cys

* Ser214

- - Mutations

▒ alternative splicing

P189A

G272V

N279K

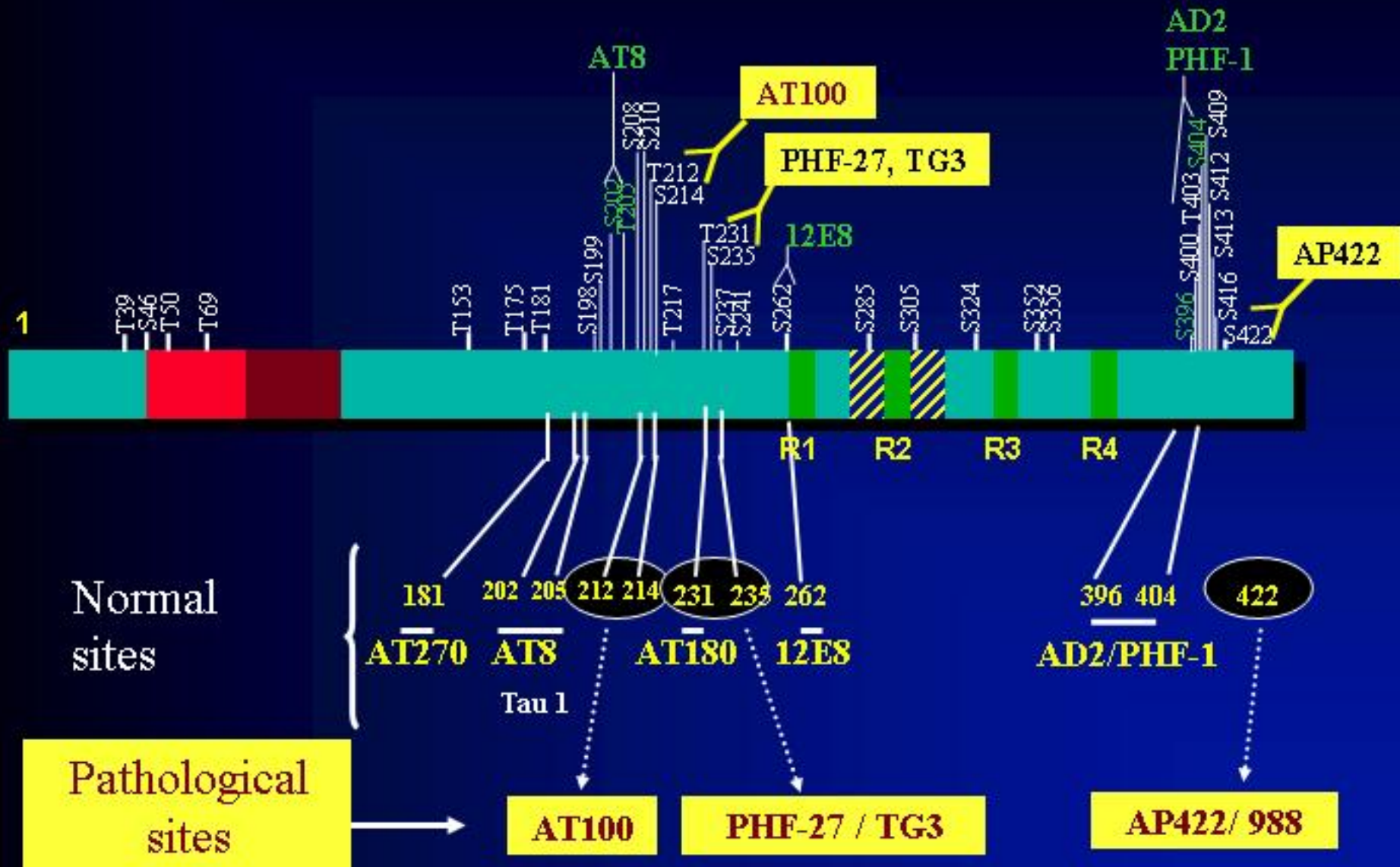
K280-

V337M

P301L

R406W

Phosphorylation sites on Tau



Tauopatie

- Frontotemporální demence a parkinsonismus vázané na chromozóm 17 (FTDP-17T)
- Progresivní supranukleární obrna (Steele-Richardson-Olszewského syndrom)
- Kortikobazální degenerace
- Pickova nemoc
- Demence s argyrofilními zrny

Tauopatie

- Počet opakování vazebného místa pro mikrotubuly (4R x 3R)
- Haplotypizace H1 x H2
- Biochemická klasifikace dle elektroforetického profilu tau proteinu I-IV
 - I – Alzheimerova nemoc a vzácné tauopatie
 - II – Progresivní supranukleární obrna a kortikobazální degenerace, AGD?
 - III – Pikova nemoc
 - IV – myotonická dystrofie

Cytoskeleton inclusions

Synucleopathies

Tauopathies

No inclusion bodies

E10-
Pick bodies

E10+
Tangles, glial
tangles

E10+,
E10-
Tangles

E2
Few tangles

Tau synthesis ↓

Chr.3

Type 0

Fronto Temporal
dementia

Type 3
3R

Type 2
4R

Type 1
3R+4R

Type 4

Pick's disease
- FTDP-17

- PSP / CBD
- FTDP-17
- AGD

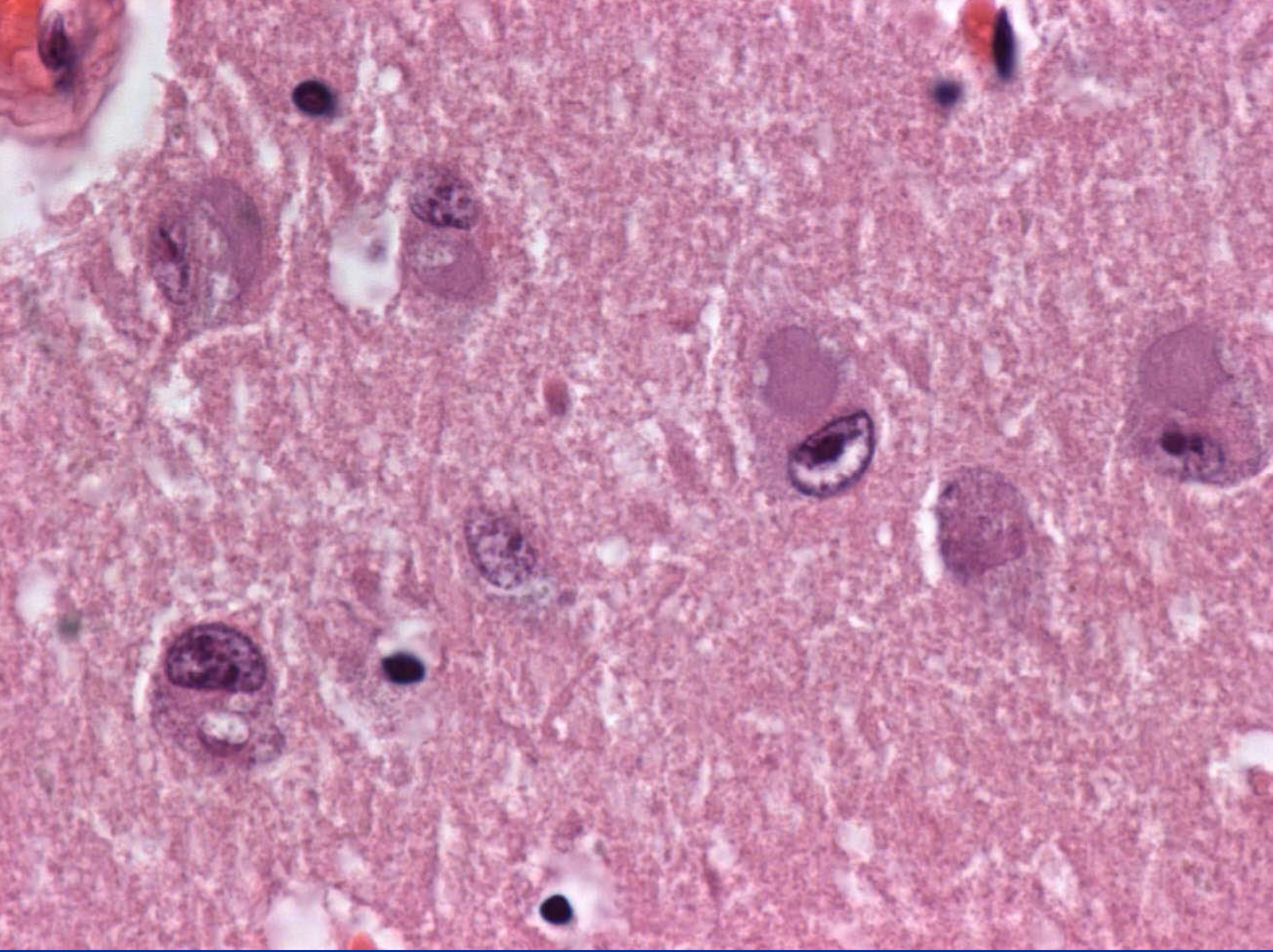
- FTDP-17
- Guam complex
- PEP

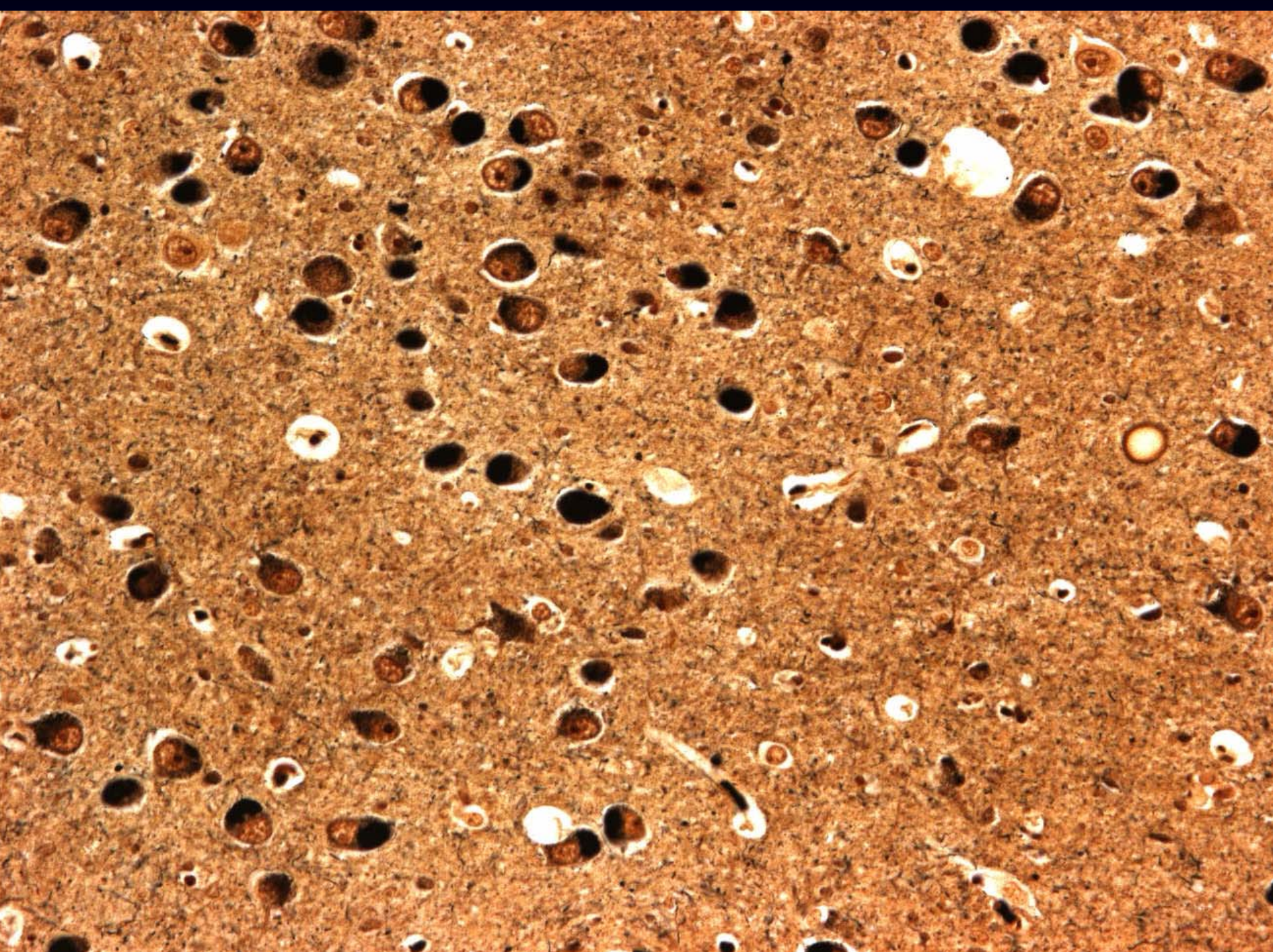
Myotonic
Dystrophy
DM1

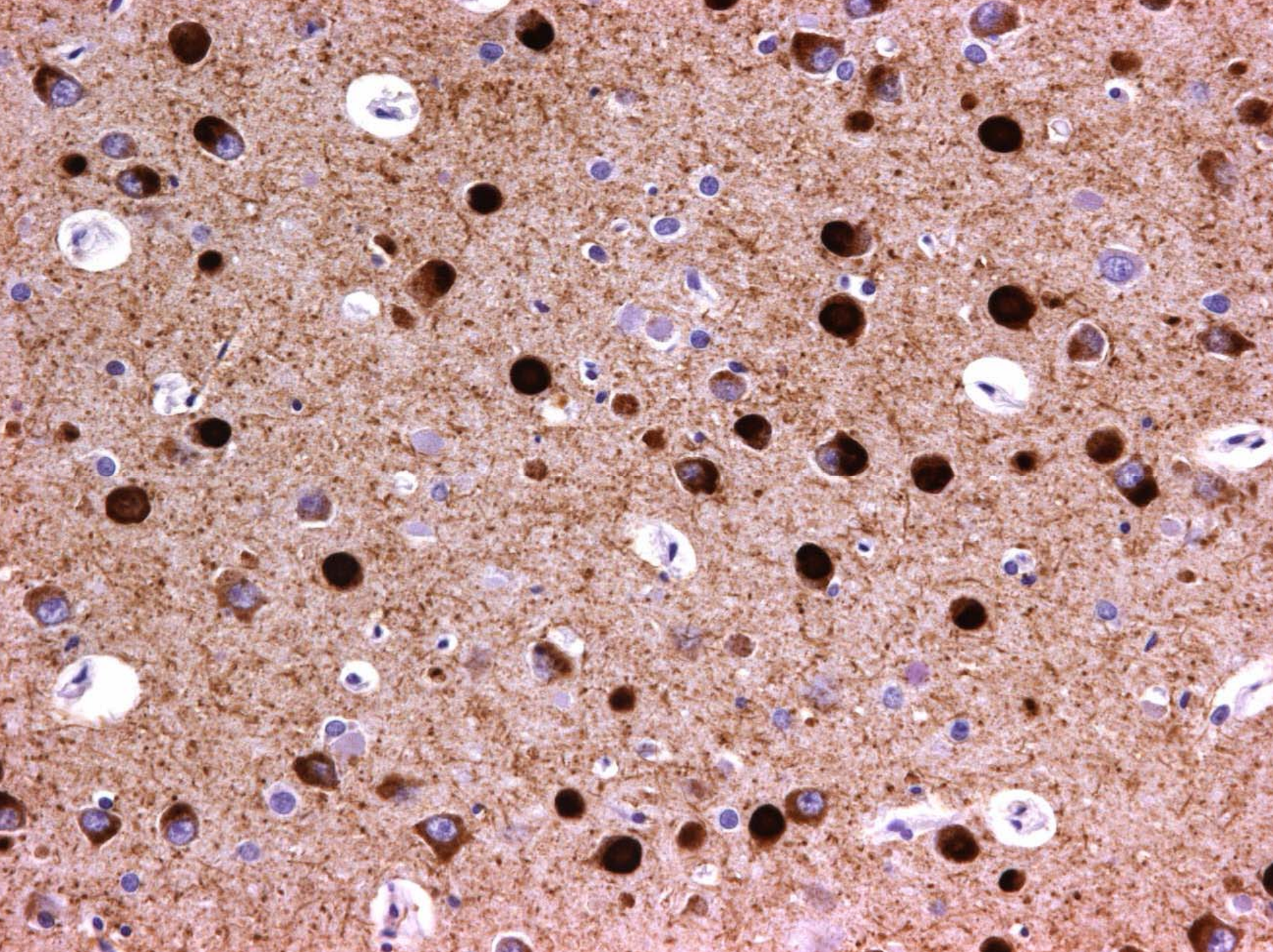
Alzheimer's
disease

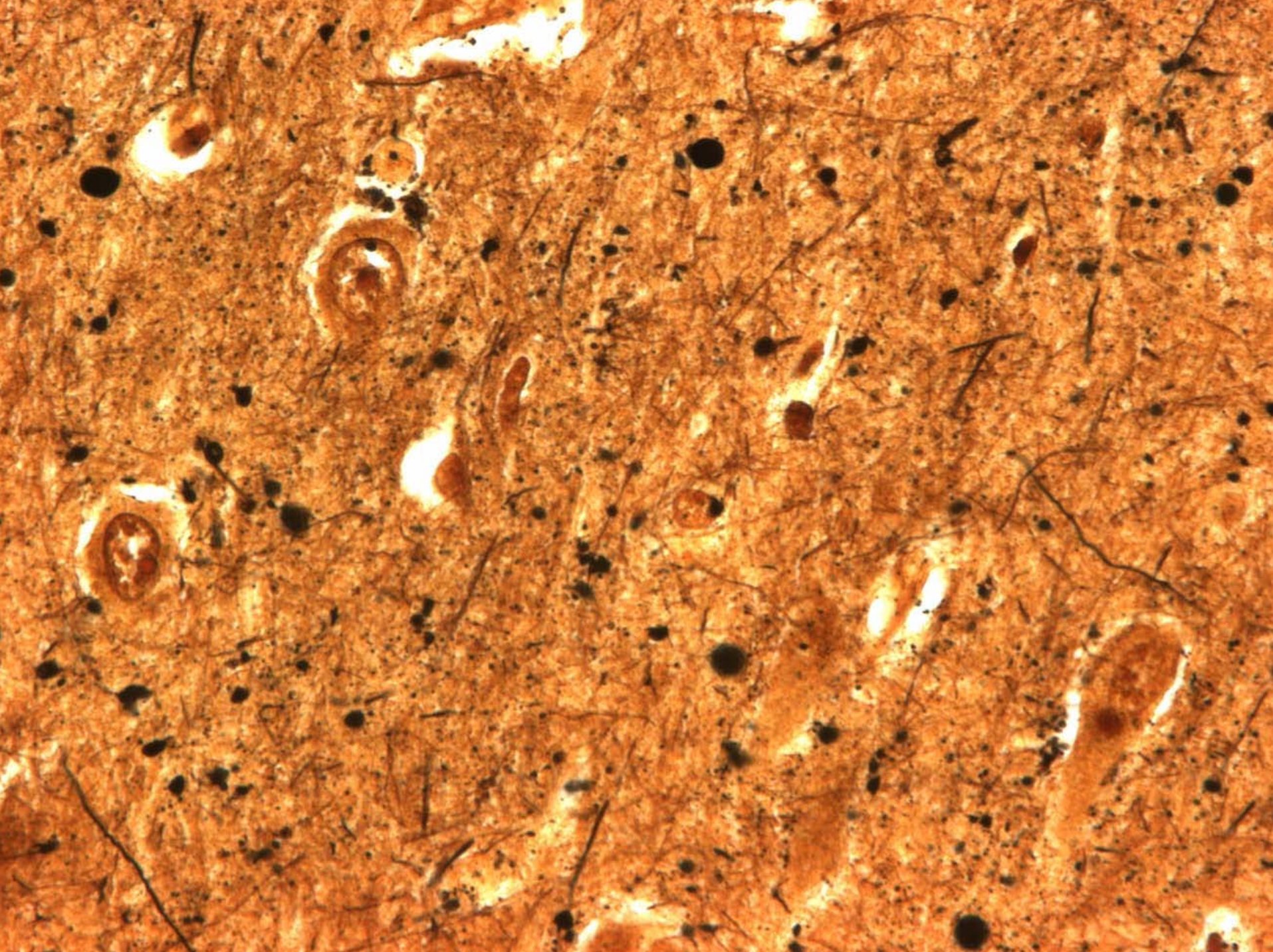
Aβ deposits

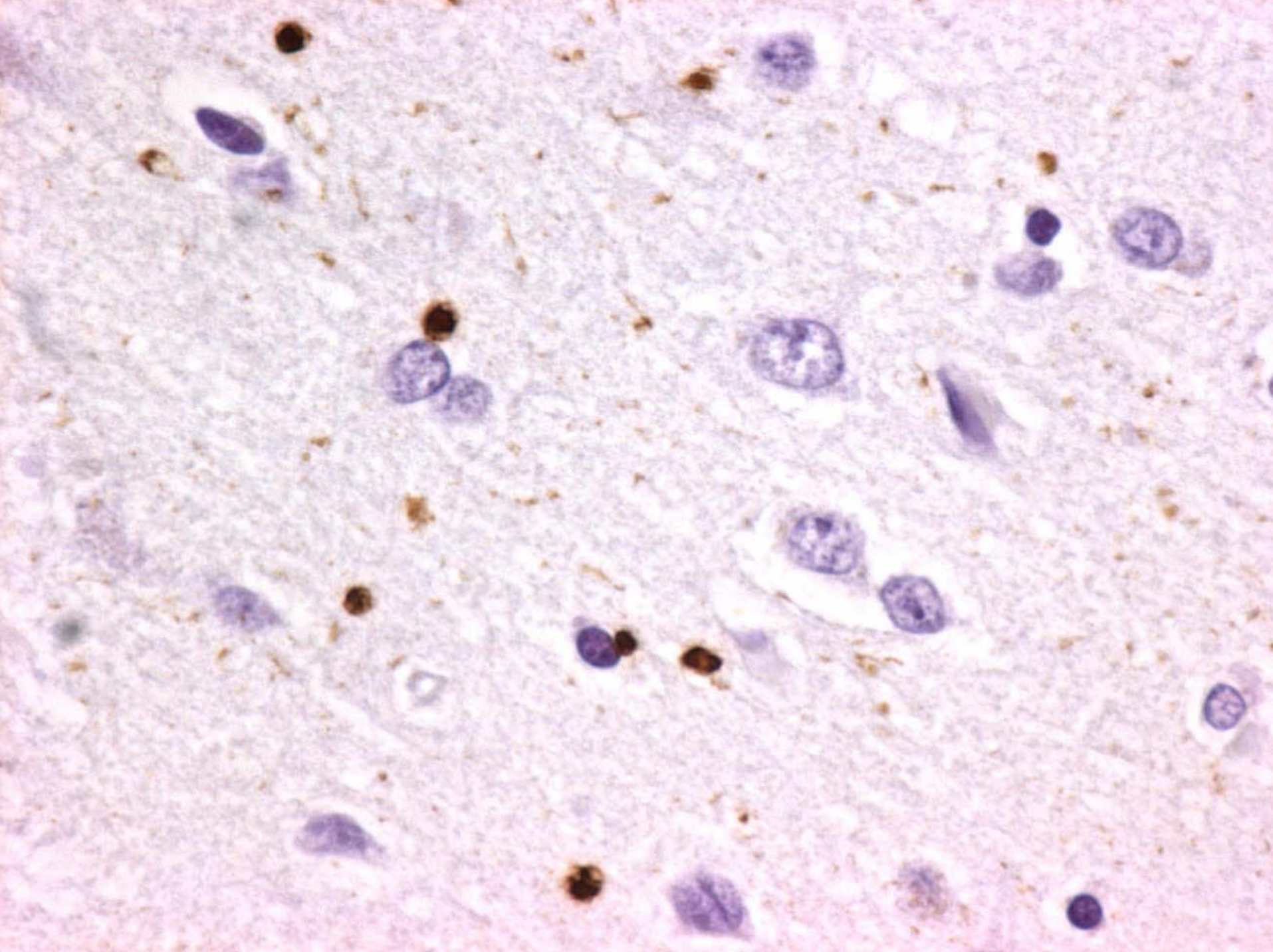


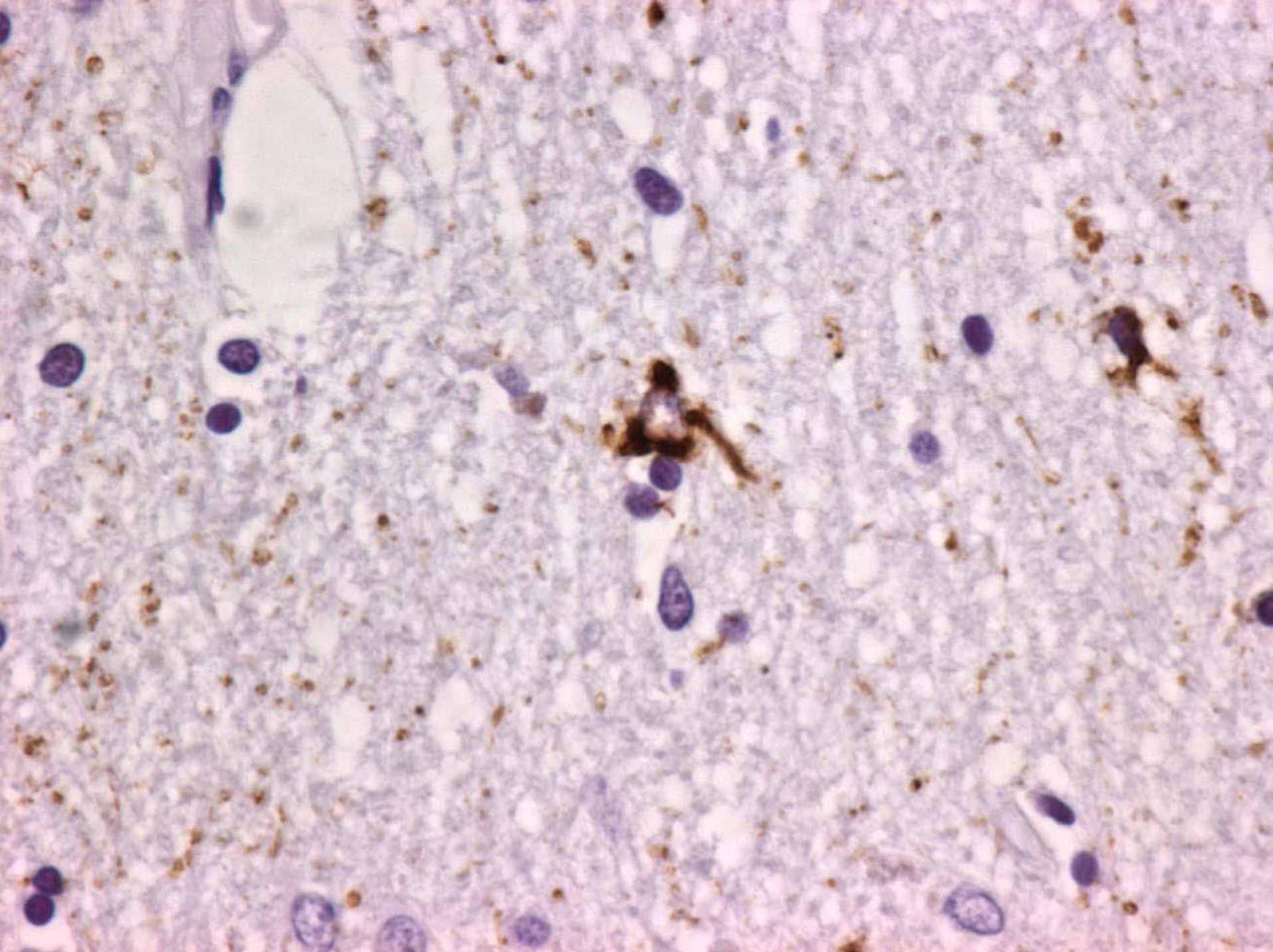












Synucleinopatie

- Parkinsonova nemoc
- Demence s Lewyho tělísky
- Mnohotná systémová atrofie
 - (MSA – P, MSA – C)

Ala30Pro



P

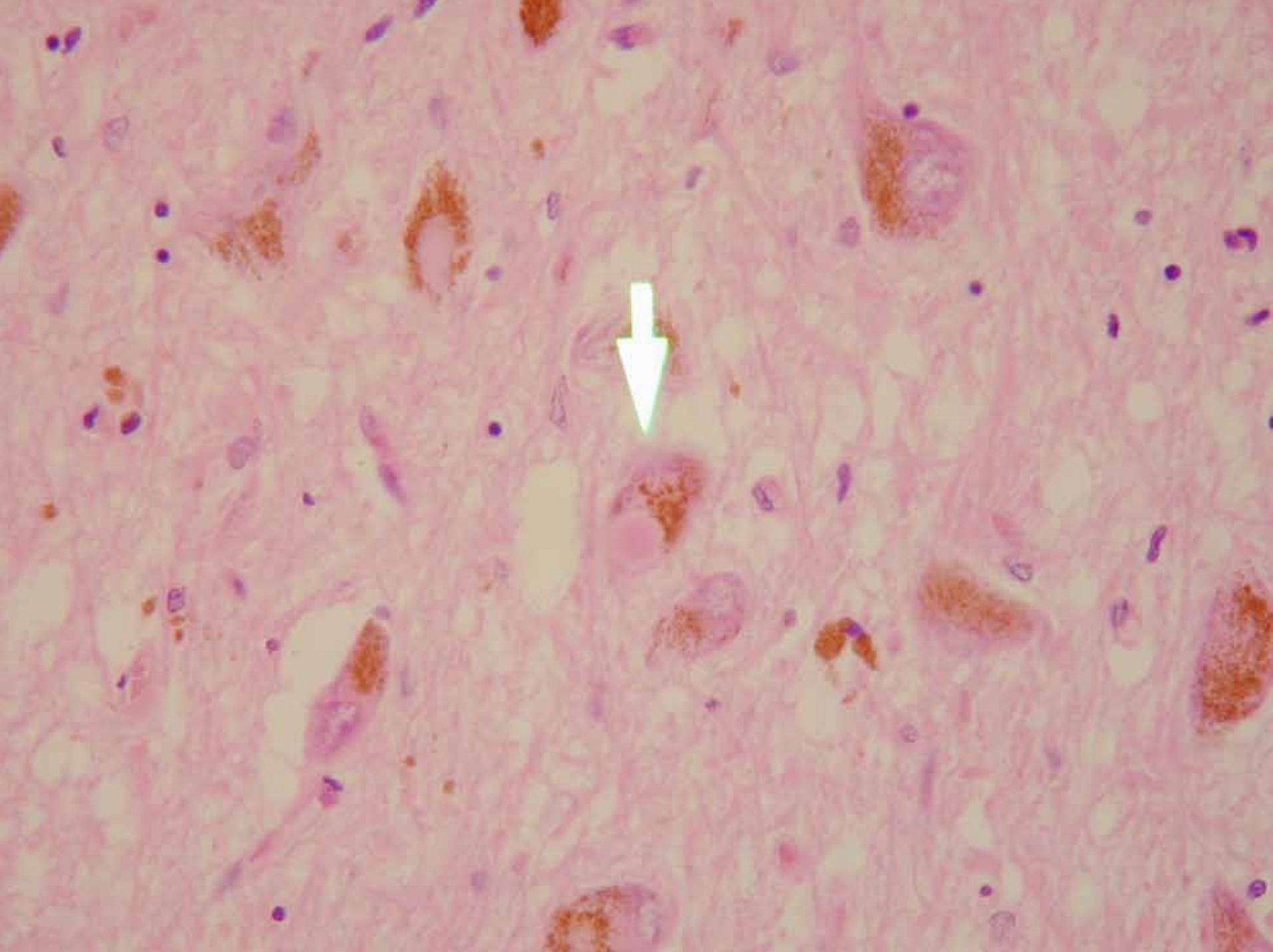
α -Syn MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAAAGKTKEGVLYV 40
 β -Syn MDVFMKGLSMAKEGVVAAAEKTKQGVTEAAAEKTKEGVLYV 40
 γ -Syn MDVFKKGFSAKEGVVGAVEKTKQGVTEAAAEKTKEGVLYV 40

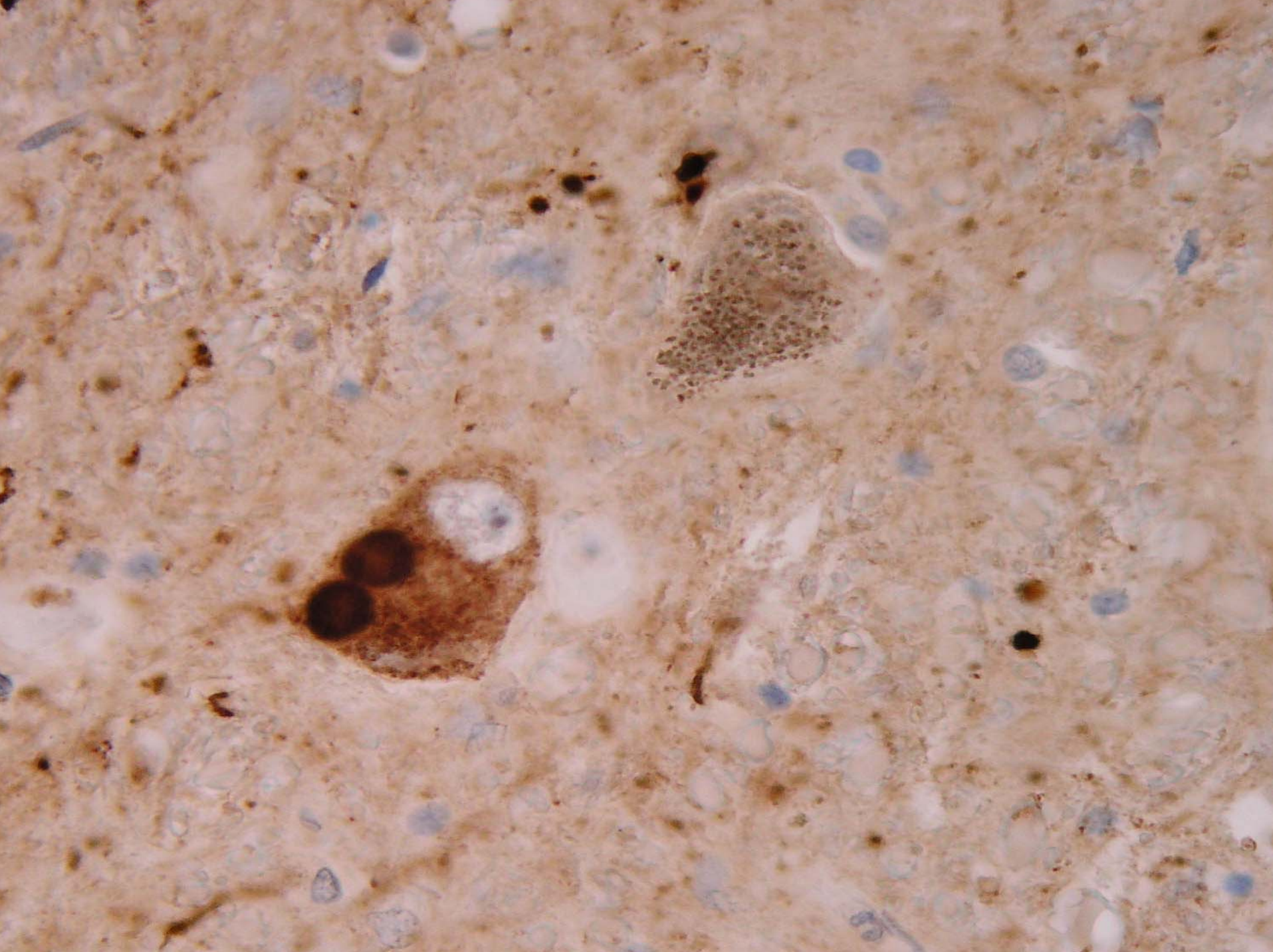
T ← Ala53Th

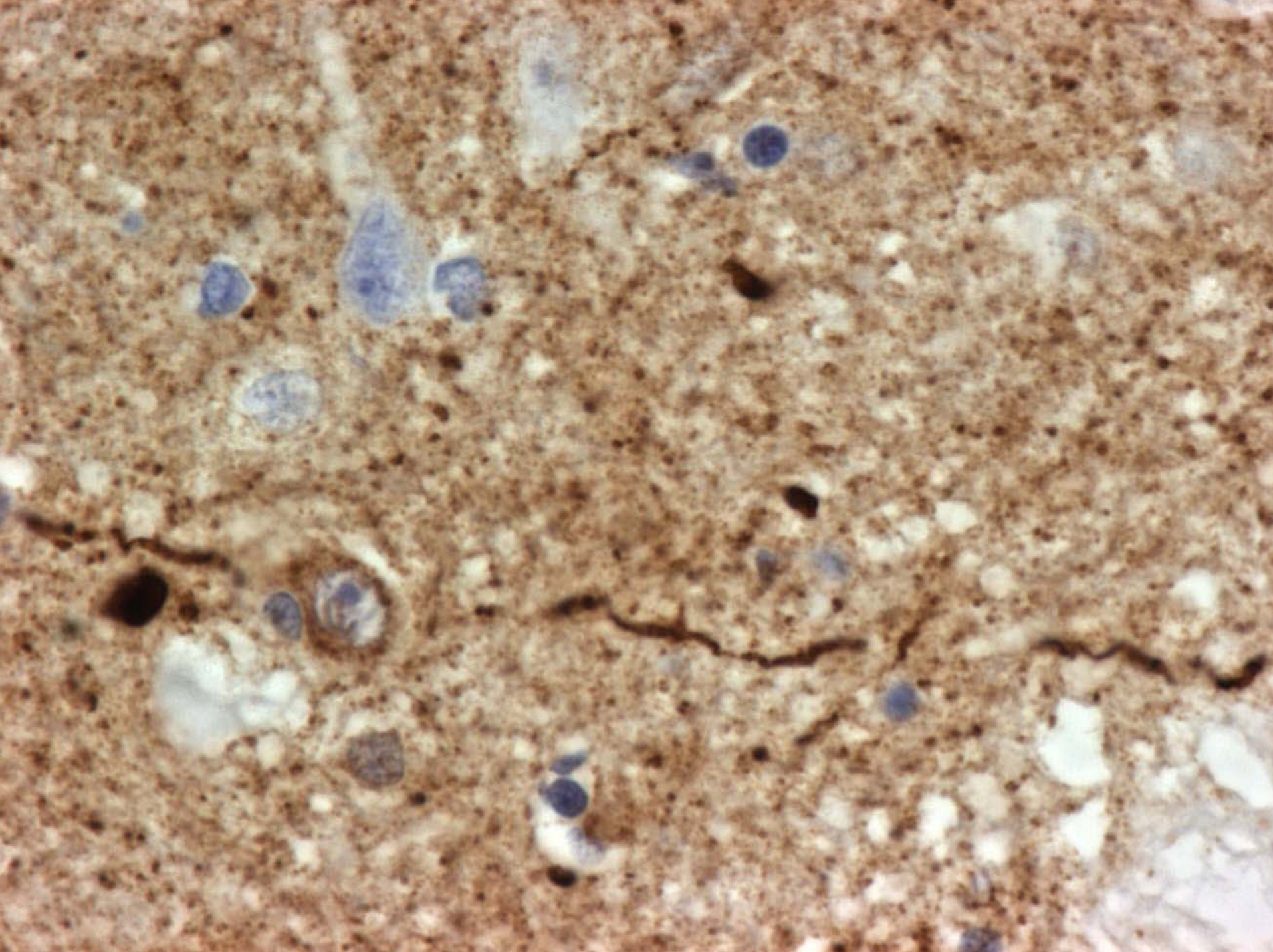
α -Syn GSKTKEGVVHGVATVAEKTKKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQ< 80
 β -Syn GSKTREGVVHGVASVAEKTKKEQATNVGGAVVS - - - - - 72
 γ -Syn GAKTKENVVHSTSVAEKTKKEQANAVSEAVVSSVNTVAT< 80

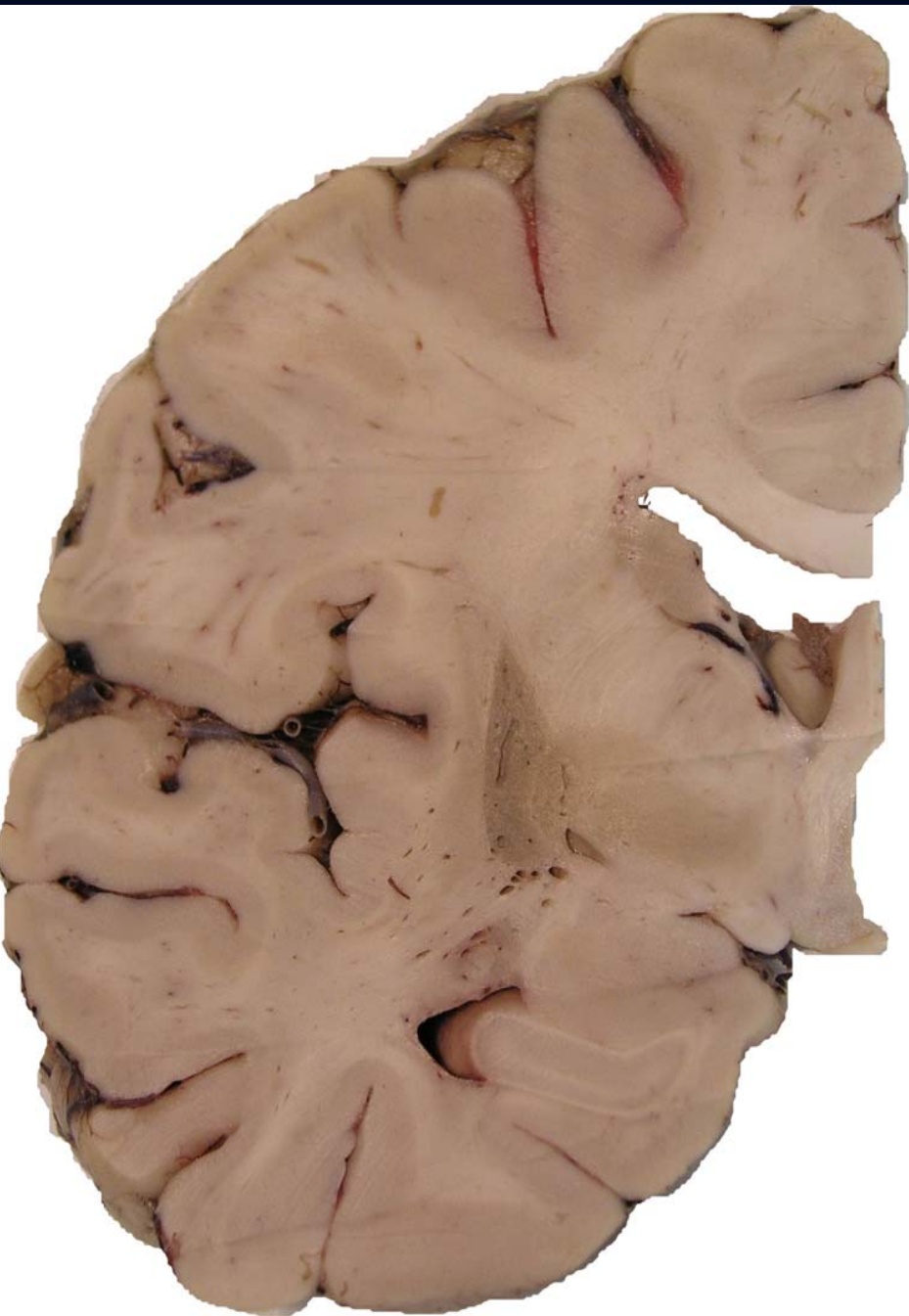
α -Syn TVEGAGSIAAATGFVKKCDLQKNEEGAPQEGILEDMVPVDP 120
 β -Syn - - - GAGNIAAATGLVKRDEFPTDLKPEEVAQEAEEPLIE 109
 γ -Syn TVEEAENIAYTSGVVRKCDLRPSAPQCEGEASKEKEEVAE 120

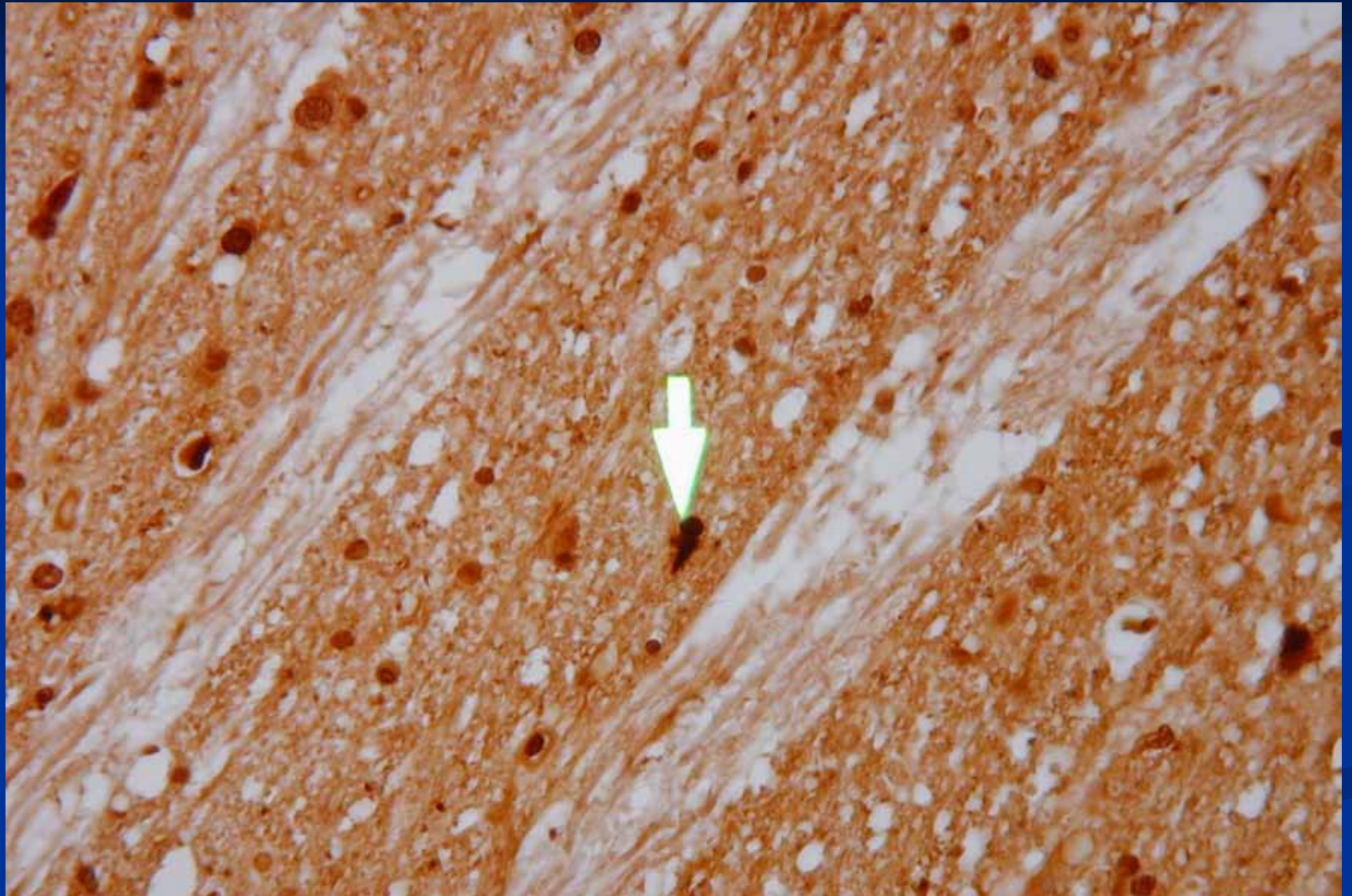
α -Syn DNEAYEMPSEEG - - - - - YQDYEP EA 140
 β -Syn PLMEPEGESYEDPPQEEYQEYEP EA 134
 γ -Syn EAQSGGD 127

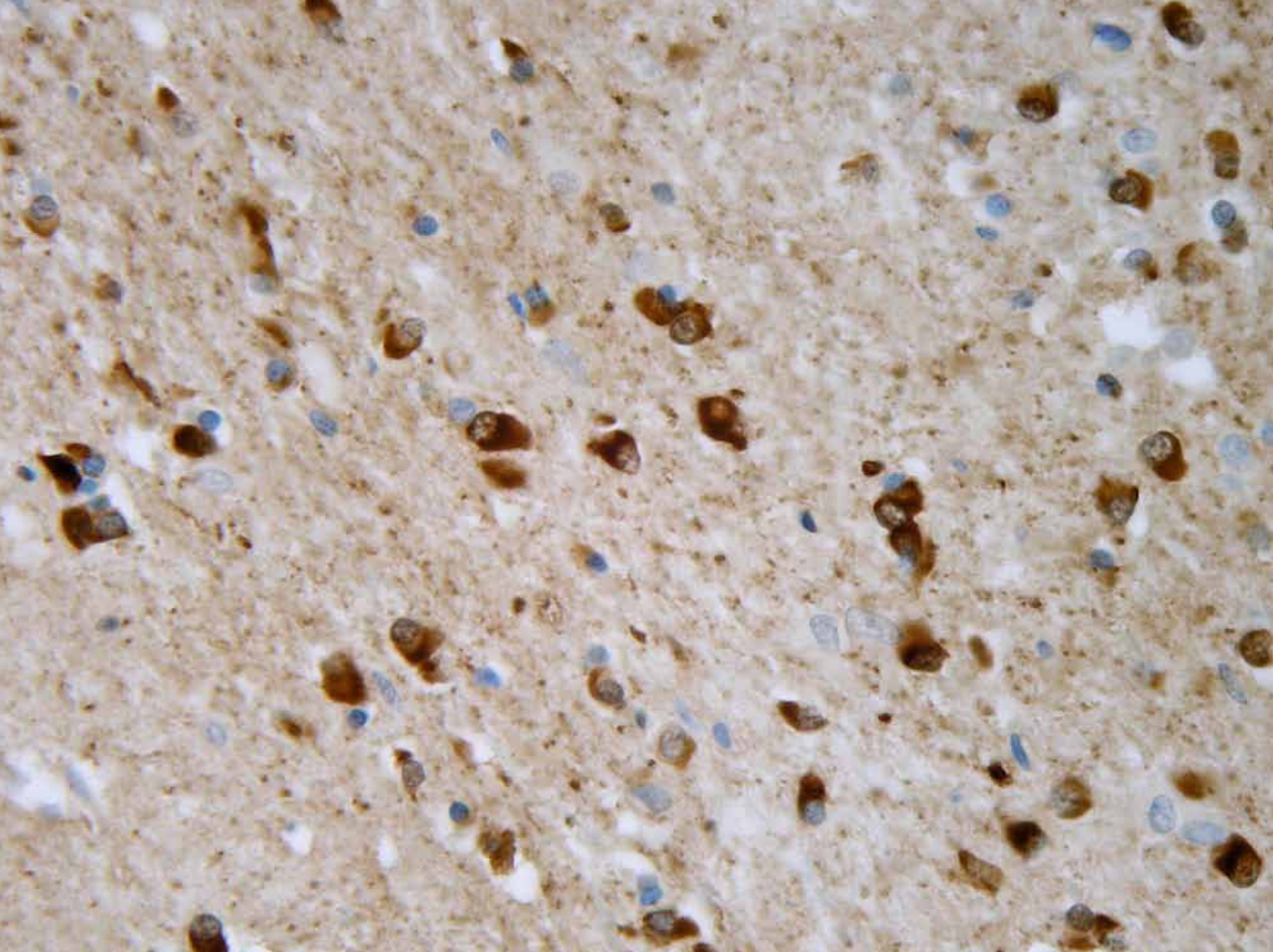








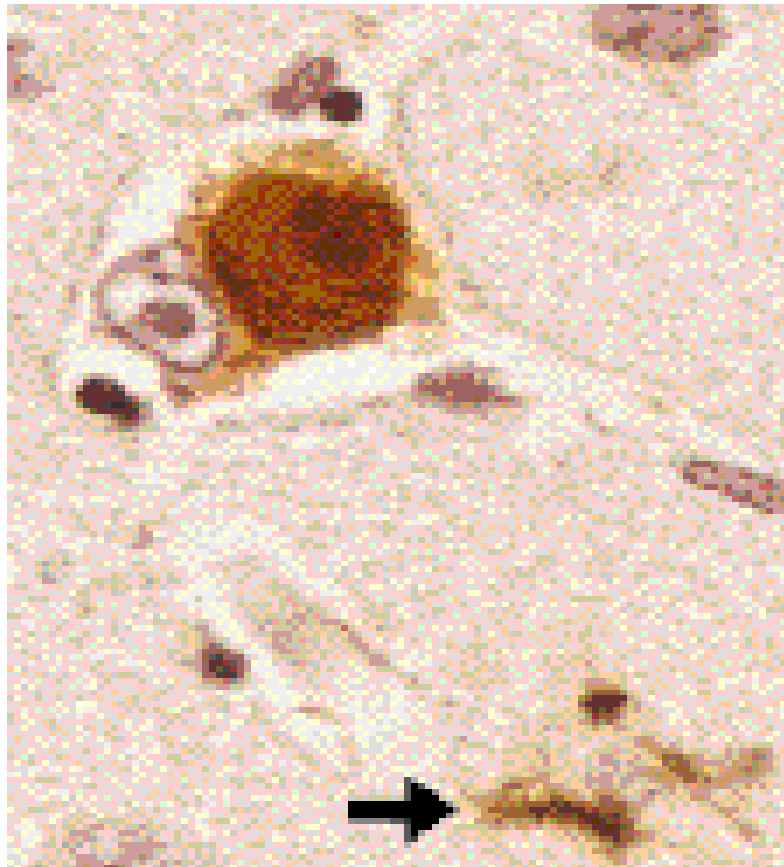




**GLOBOZNÍ
INKLUZE**

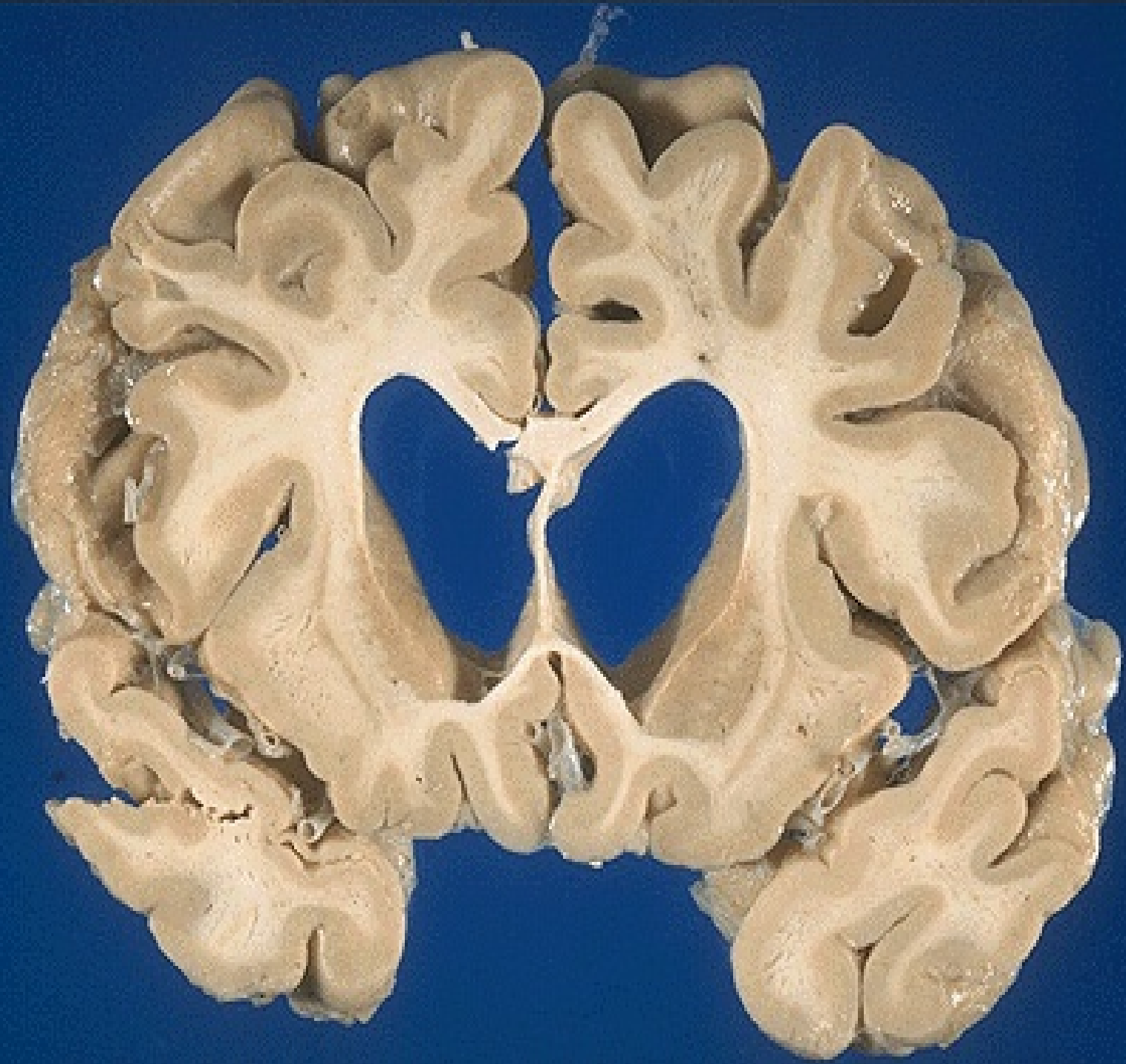
**ALFA
SYNUCLEIN**

POSITIVNÍ



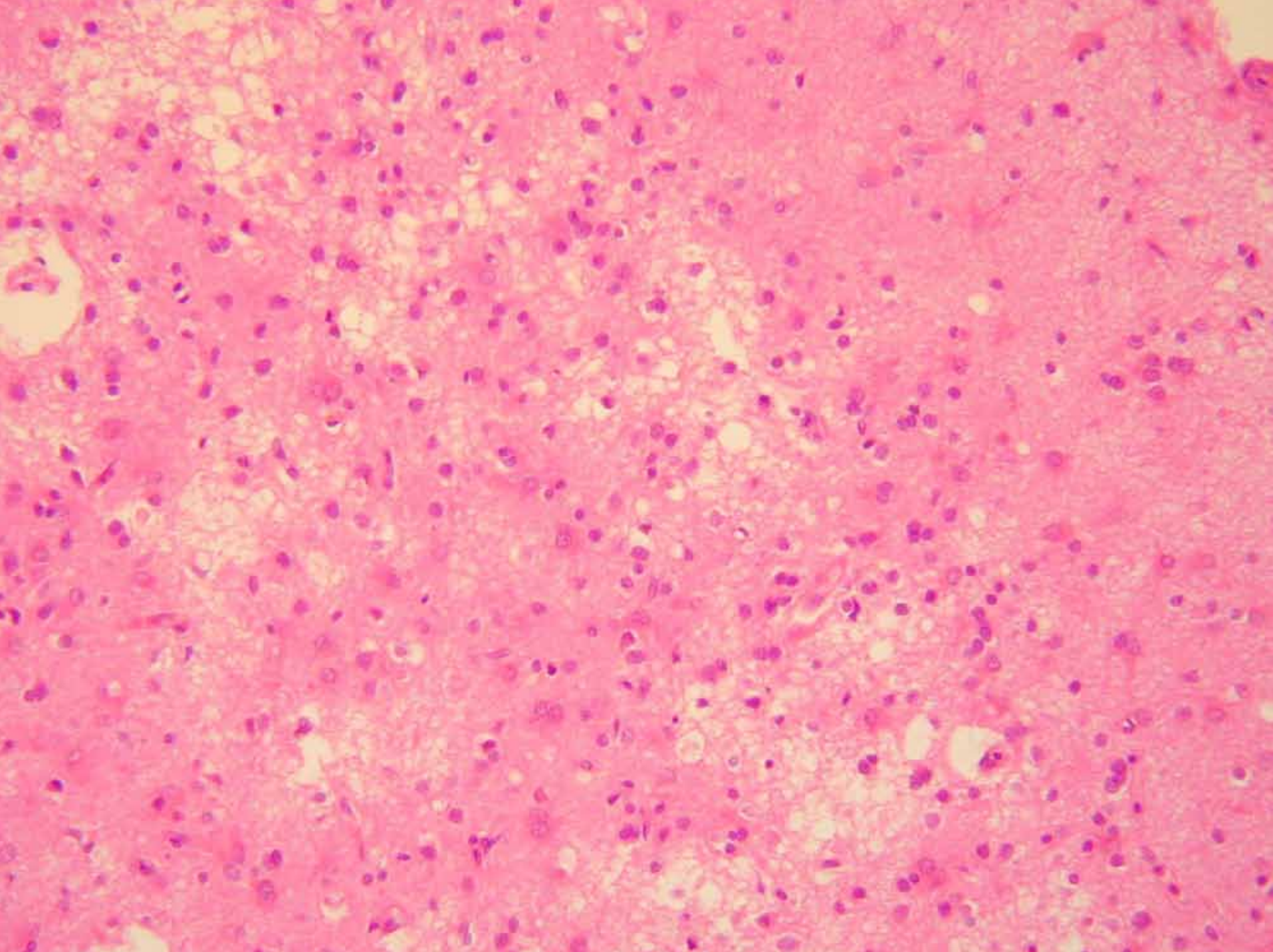
Onemocnění s opakováním tripletů (trinucleotide repeat)

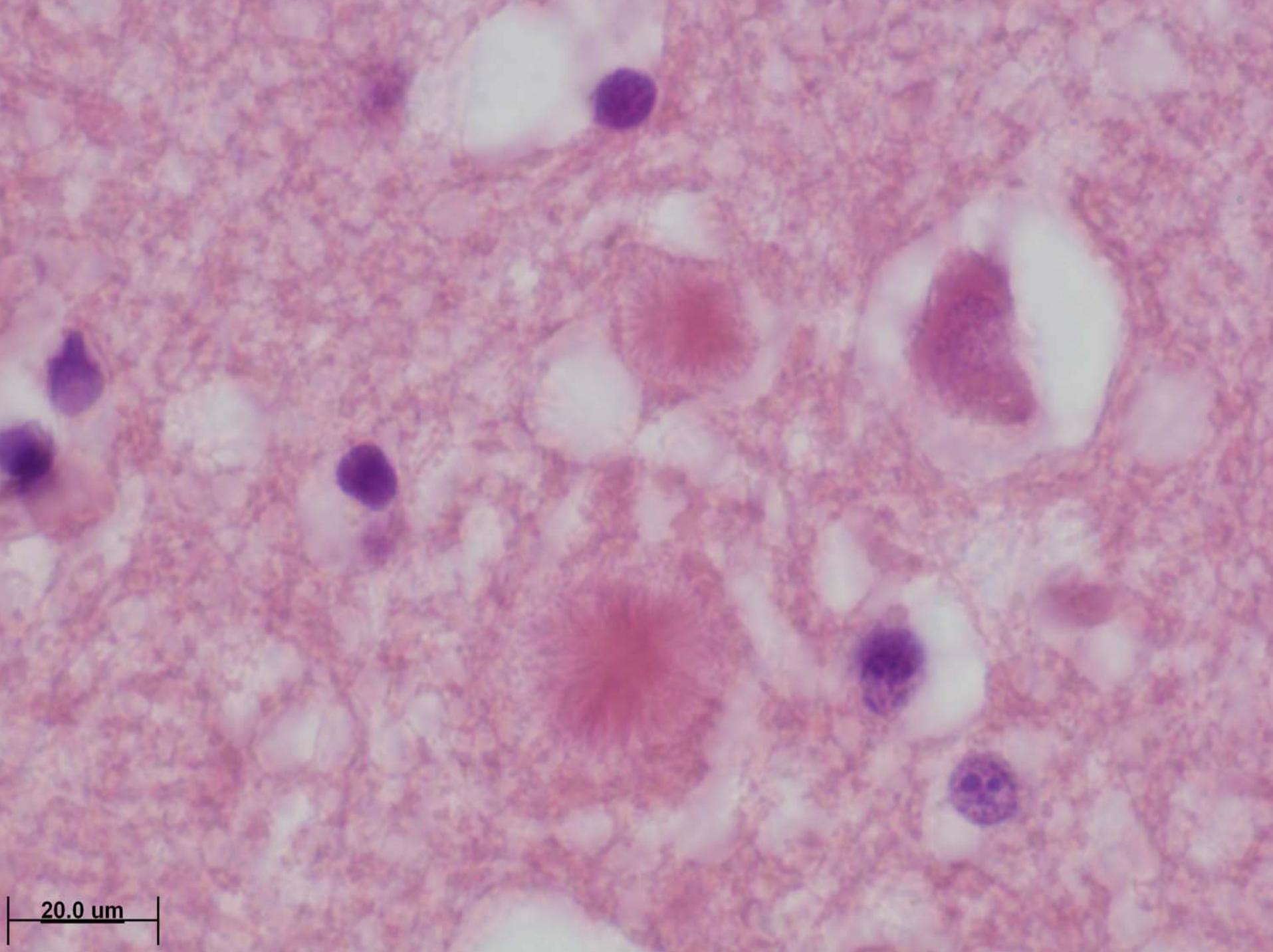
- Huntingtonova nemoc
- Spinocerebellární ataxie
- Friedreichova ataxie
- Kennedyho nemoc (SBMA)
- Dentorubrální-pallidoluysiánská atrofie



Prionová onemocnění

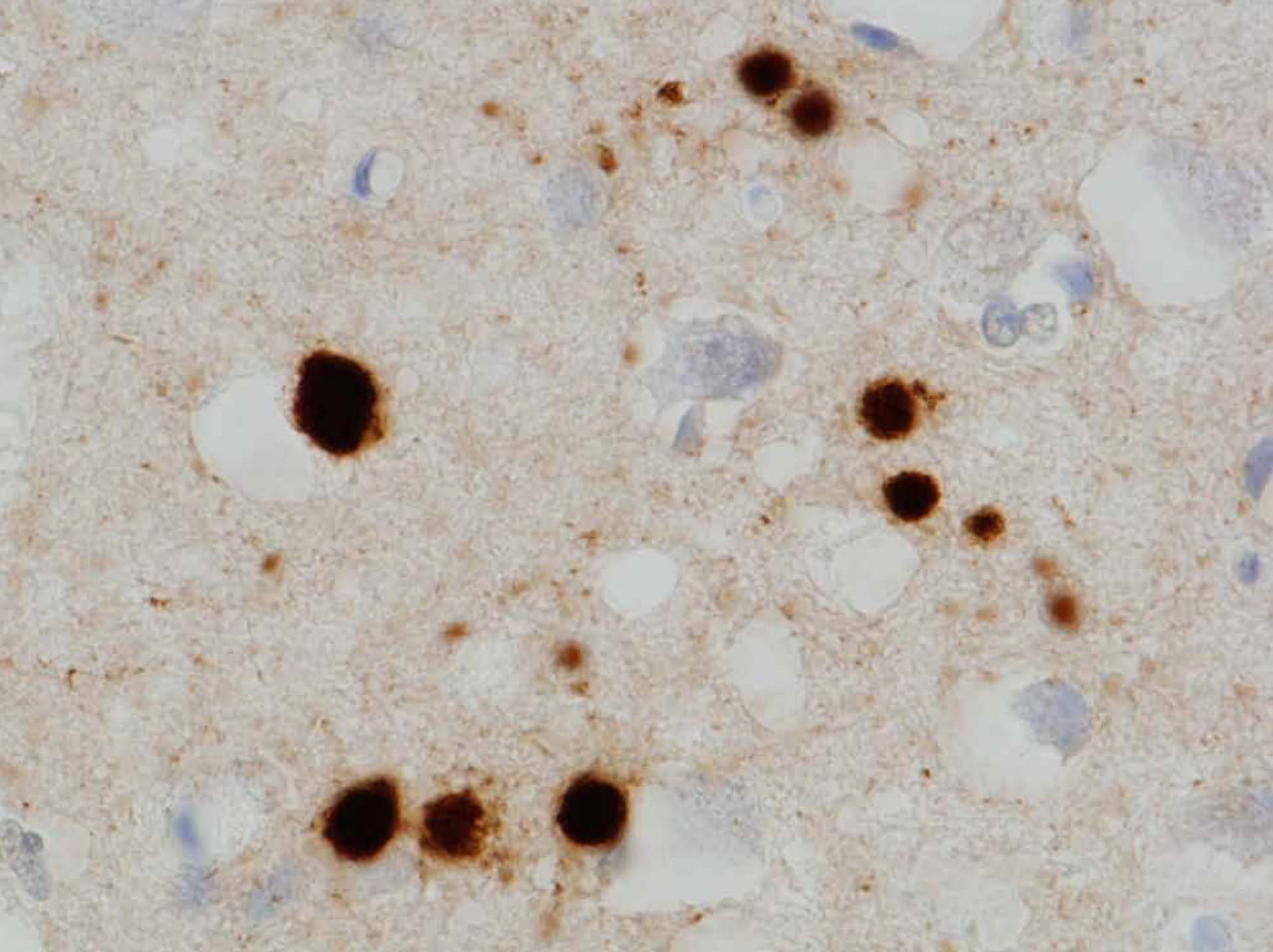
- Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS)
- Fatální familiární insomnie (FFI)
- Kuru
- Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJD)
 - sporadická
 - iatrogenní (accidentally transmitted)
 - familiární (genetická)
 - nová varianta





20.0 um



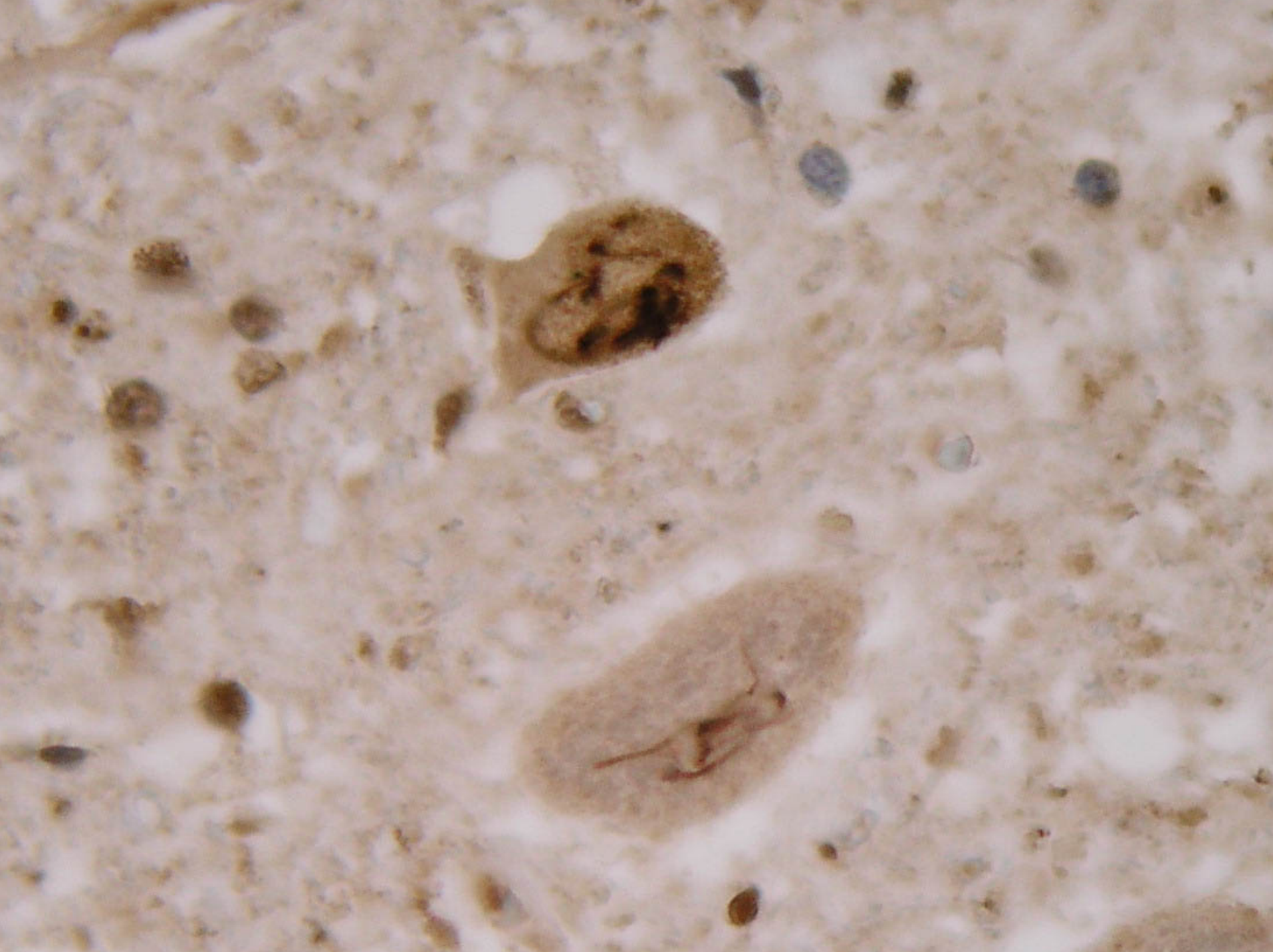


Onemocnění motoneuronu

- Amyotrofická laterální skleróza
- Primární laterální skleróza
- Spinální muskulární atrofie



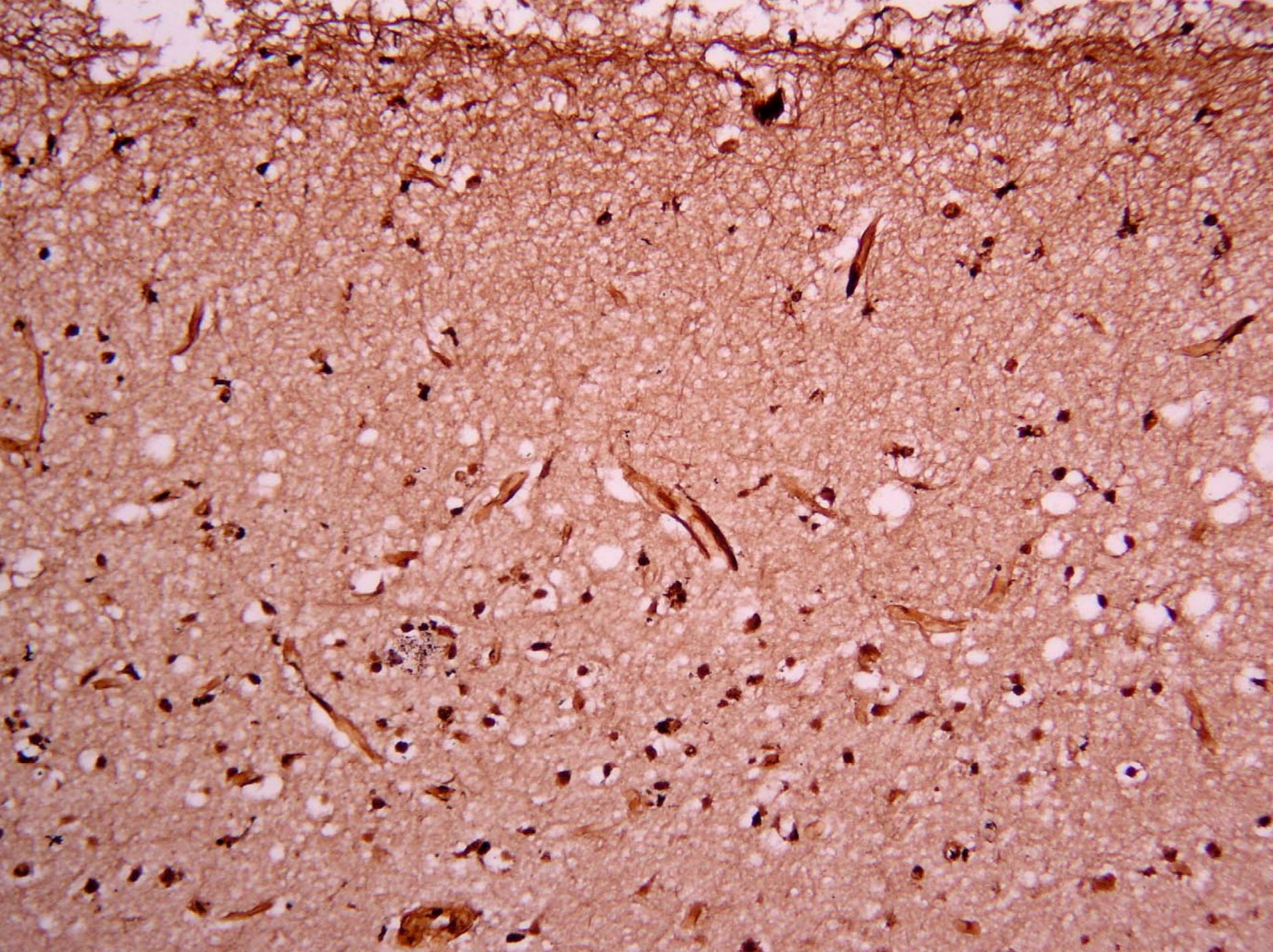




Jiná neurodegenerativní onemocnění

- Fronto-temporální degenerace
- Neuroaxonální dystrofie
- Infantilní ND (Seitelbergerova nemoc)
- Neurodegenerace s akumulací železa (Hallervorden-Spatz)
- Familiální encefalopatie s neuroserpinovými tělísky
- Nemoc s intranukleárními neuronálními inklusemi
- Vrozené amyloidózy
 - Familiální Britská demence
 - Familiální Dánská demence





Děkuji za pozornost

- frantisek.koukolik@ftn.cz
- radek.matej@seznam.cz
- robert.rusina@ftn.cz
- www.neurodegenerace.cz

