

Huntingtonova nemoc

Jan Roth

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1.LFUK, Praha

Huntingtonova nemoc

progresivní AD dominantní neuropsychiatrické onemocnění s typickou manifestací ve středním věku

AD heredita:

mutace - multiplikace CAG
(IT 15, 4p16.3)
<35; 36-39; >39 CAG

Genový produkt:

mutovaný protein huntingtin

Neuropatologie:

striatum

Prognóza

fatální

Prevalence

1: 10 000 - 15 000

Huntingtonova nemoc

Neurologické symptomy

- porucha volných pohybů
- chorea
- dystonie
- parkinsonský syndrom
- porucha chůze
- porucha pohledu
- dysartrie
- dysfagie
- kachexie
- inkontinence
- epileptické paroxysmy
- cerebellární syndromy
- léze pyramidové dráhy
- myoklonus

Psychiatrické symptomy

- poruchy chování
- změny osobnosti
- iritabilita
- apatie
- úzkost
- afektivní poruchy
- psychotické stavy
- izolované kognitivní deficity
- demence

Progresivní onemocnění na vrcholu produktivního věku

Fyzická závislost a sociální vyřazení

Kognitivní a behaviorální poruchy

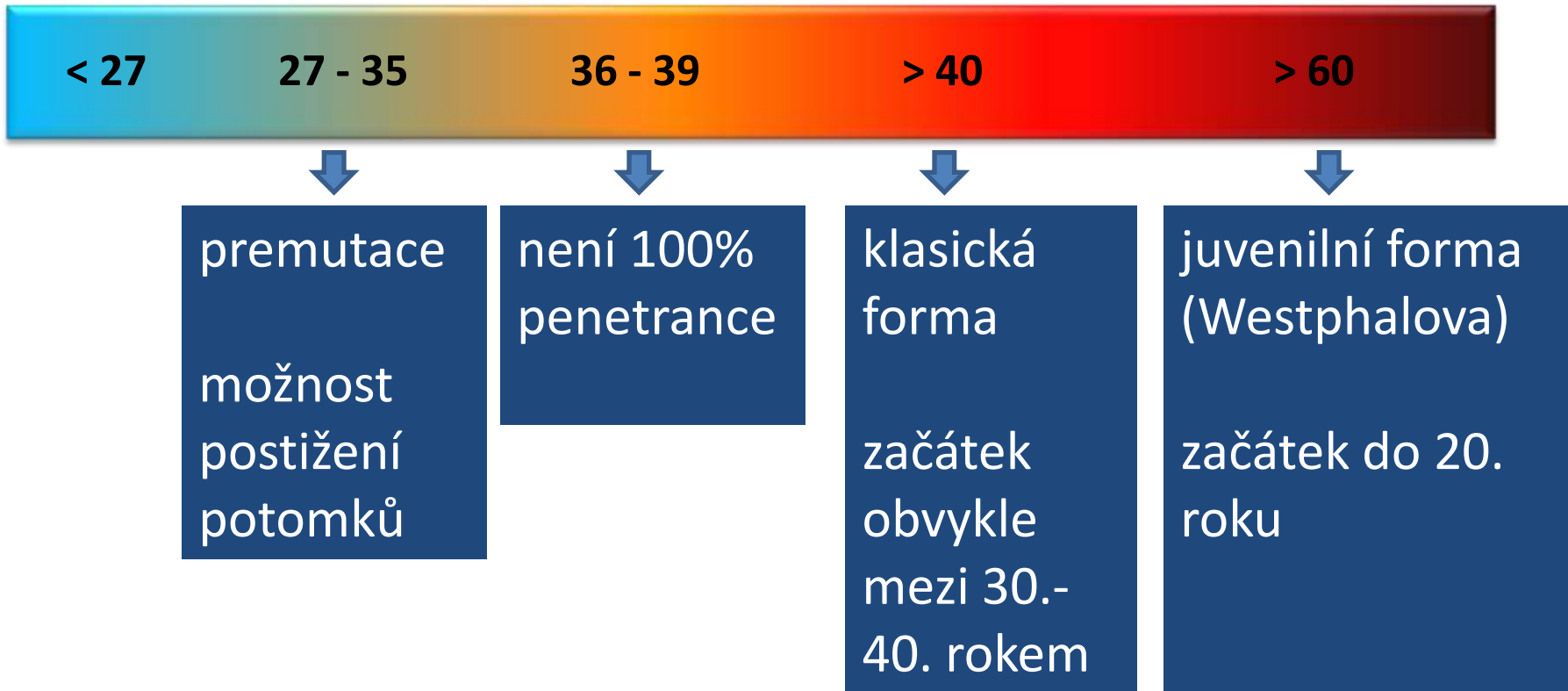
Absence léčby

Zkrácení života

Riziko pro další generace

Huntingtonova nemoc

- AD onemocnění, gen Huntingtin, 4. chromozom
- rozhoduje počet CAG repetic



Dynamická mutace

- **Instabilita**

- Počet tripletů se mezigeneračně mění
- Mutace od otce je více nestabilní
- Velmi vysoké alely mají spíše tendenci ke kontrakci

- **Anticipace**

- Nástup v mladším věku u následujících generací

- **Premutace**

- Intermediární alely jsou vysoce nestabilní, především v rodinách s HN

- **Vztah Genotyp-Fenotyp**

- Čím více tripletů - tím časnější nástup

Počet CAG tripletů na mutované alele určuje nástup HN v cca 73%

Langbehn et al 2004

- Gene modifiers?
- Vlivy prostředí?

GENOVÝ PRODUKT U HN

Ubikviterní protein huntingtin (348 kDa) s vitální funkcí

(deplece huntingtinu vede ke prenatální smrti)

zmnožení CAG repetice



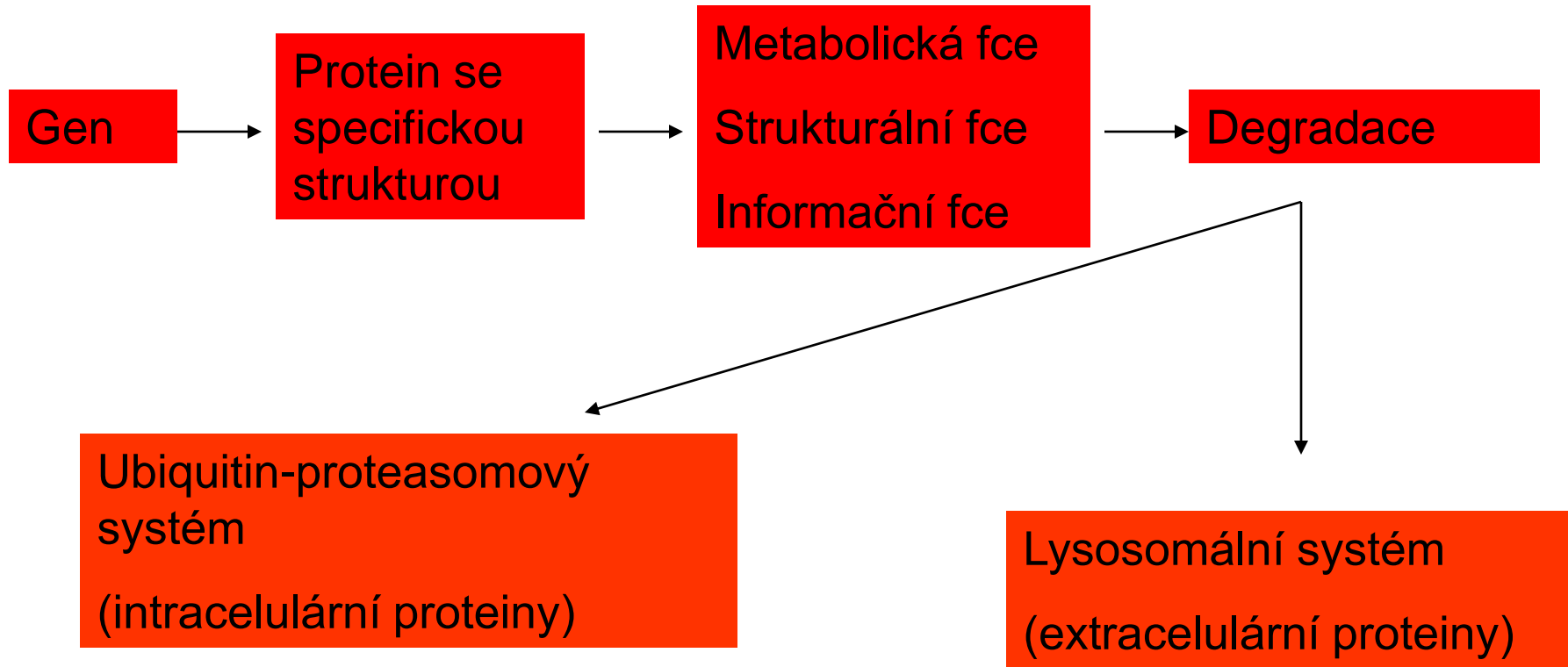
polyglutaminová sekvence

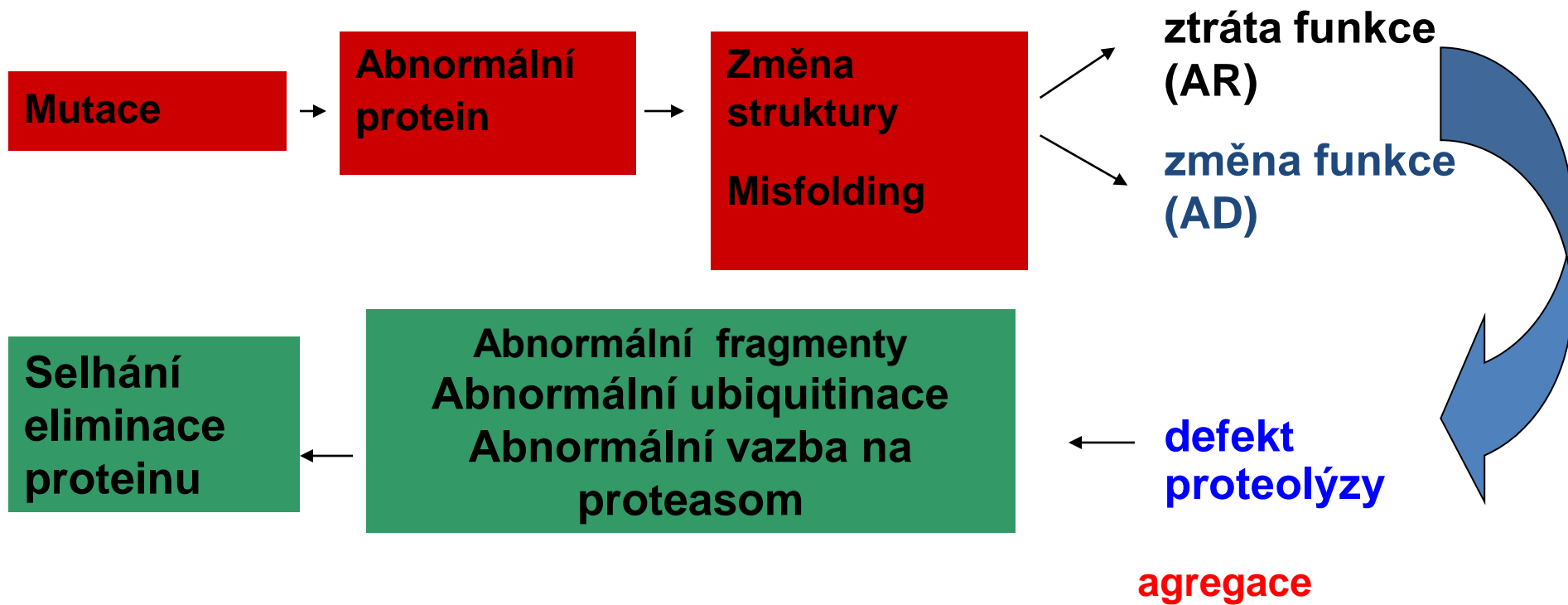
(změna struktury a konformace)

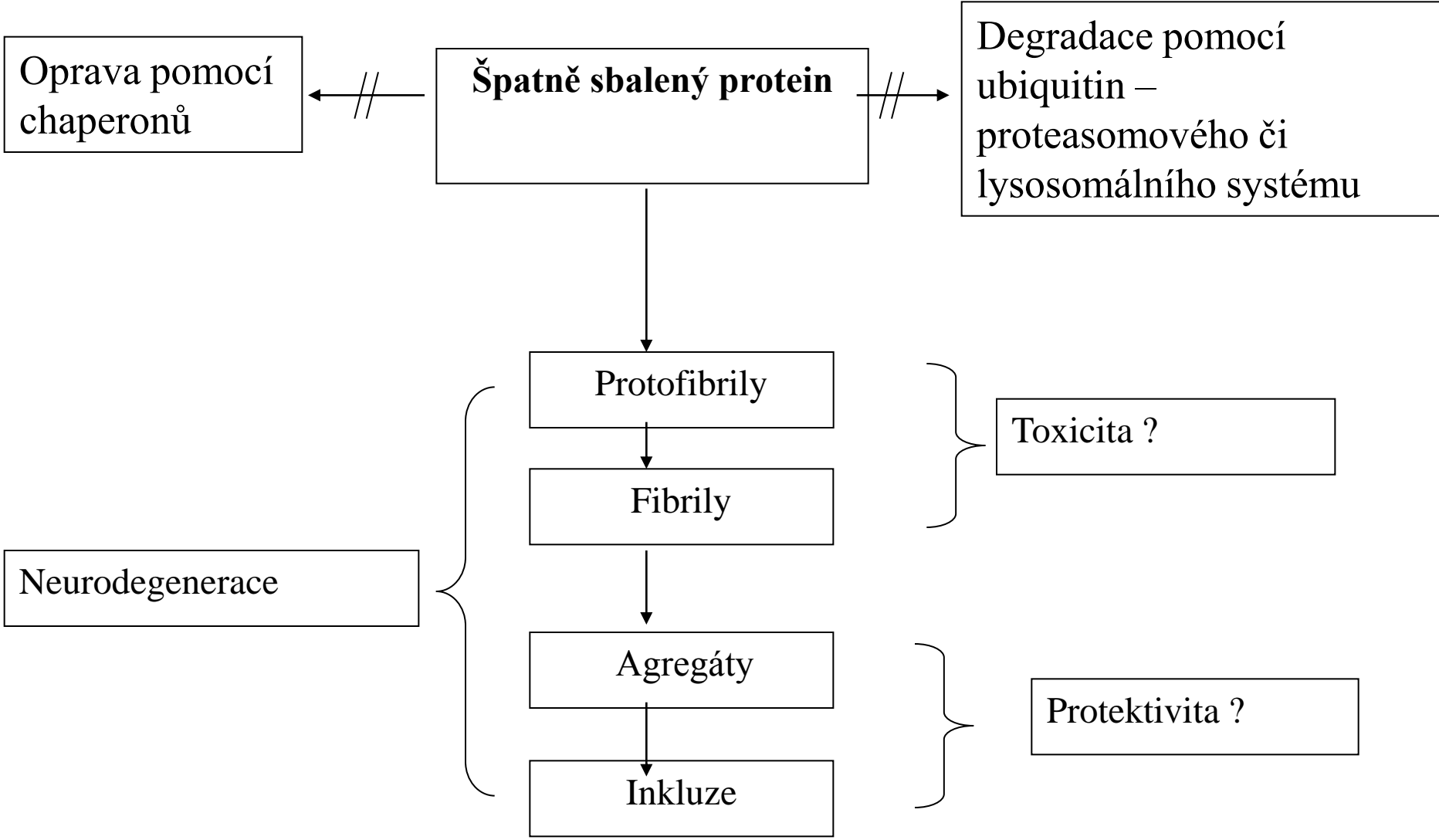
Význam polyglutaminu

Indukce apoptózy

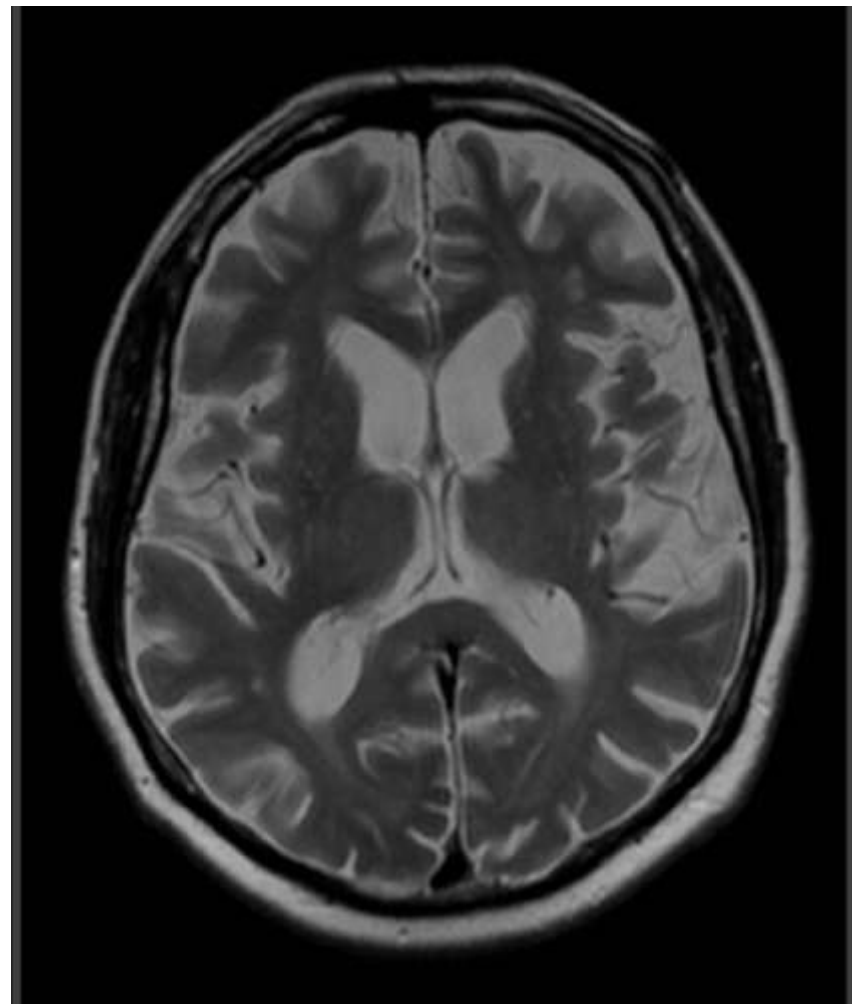
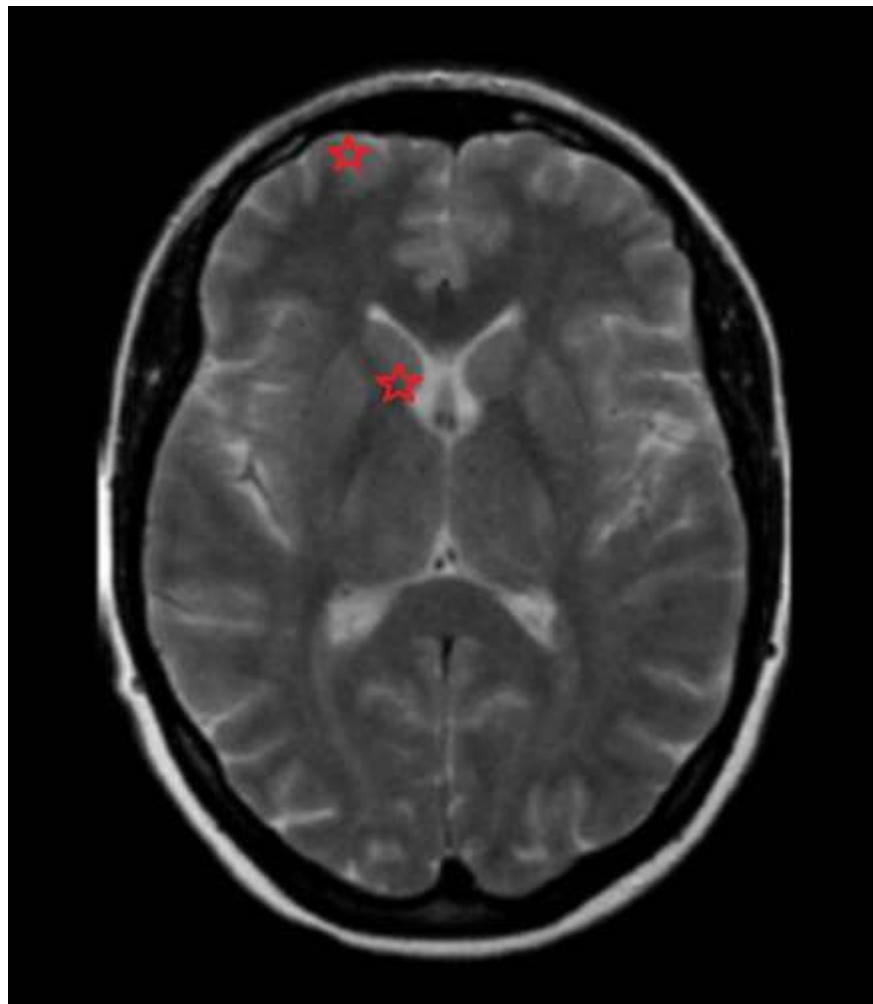
Deficit BDNF



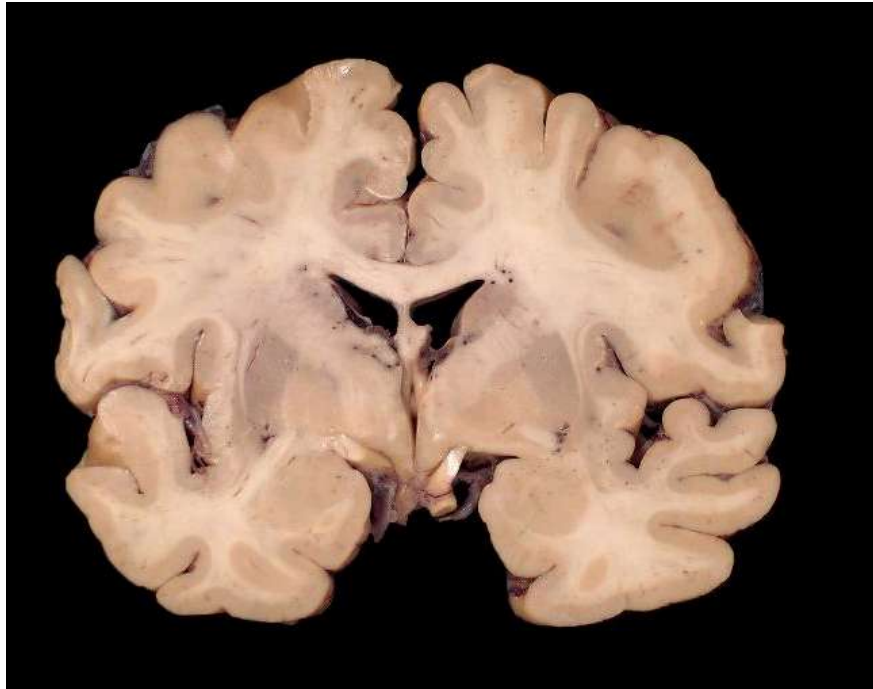




Makrostrukturální změny



Non-HN



HN



Fenokonverze

Časné ukazatelé (subklinické stádium)

- Jemná motorika, okulomotorika
- Reakční časy
- Jemné kognitivní deficity
- Neuroimaging

Jak HN začíná: scénář 1 - produktivní

- iritabilita (nekorelující s náladou)
- agresivita verbální i brachiální Cave: rodinní příslušníci
- hypersexualita (i s agresivitou), promiskuita x impotence
- nezdrženlivost, drobná kriminalita, abusus alkoholu
- **okolí: bezcharakterní projevy x chorobné změny**
- **Typický důsledek:** rozvody, vězení

Jak HN začíná: scénář 2 - negativní

- Apatie
- Ztráta zájmu o rodinu, děti, koníčky
- Neupravenost, malhygiena
- Selhávání v práci (nástup exekutivní dysfunkce)
- Deprese

- **Typický důsledek:** propadání v hodnotovém sociálním žebříku

Klasická forma HN
(věk na počátku: 35-50 roků)

Pozdní forma HN
(počátek nad 60 let)

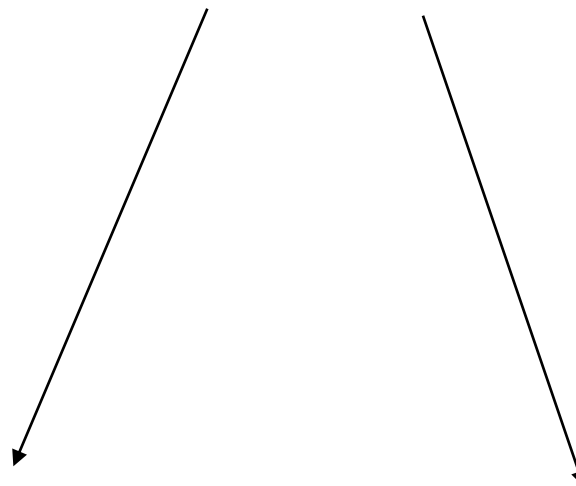
Juvenilní forma HN
(věk na počátku před 20 rokem)

MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ TESTY

Diagnostický test

- potvrzení dg.
- přínos při negativní,
neznámé či nejasné RA
nebo při atypických
symptomech
- upřesnění prevalence

Prediktivní test



presymptomatický

- není jasná lékařská
indikace ani benefit
- psychosociální
rizika

prenatální

ROZHODOVÁNÍ O PRESYMPTOMATICKÉM TESTOVÁNÍ

Komplexní dopad na jedince a rodinu

- psychotrauma, suicidium, rozvrat rodiny
- střet zájmů, diskriminace, vyžádané testy,
- testování dětí, selektivní abort při prenatální dg.

Postoje a motivace žadatele o test:

- Vím, co chci vědět?
- Proč to chci vědět a proč právě teď?
- Pro a proti testu
- Co chci a mohu změnit podle výsledků testu?
- Kdo mi pomůže?

ETICKÉ ASPEKTY PRESYMPOTOMATICKÉHO TESTOVÁNÍ

Je nová informace obohacující či destruktivní ?

Přínos

konec nejistoty

facilitace rozhodování

partnerství, rodičovství

vzdělání, zaměstnání

zabezpečení

prognóza pro potomky

Cena

ztráta naděje

psychosociální dopady

individuální

rodina a komunita

společnost

Oddálené dopady testu nelze odhadnout

Právo vědět

Právo nevědět

Povinnost



ETICKÉ NORMY PRESYMPOMATICKEHO TESTOVÁNÍ

WFN A IHA 1989, 1994

Odborná kvalita + tým!

Dobrovolnost

Protokolární postup

Testování nezletilých je nepřípustné

Důvěrnost

Prenatální test jen u plodu nositele mutace

Protokol je vhodný i u incipientních pacientů

Funkce svépomocné organizace

- Předpokládá se 3-4x více osob v riziku než nemocných (v ČR cca 1000 pac.)
- Skutečná akceptace testu je 4-5% výchozí populace.

Katastrofické dopady pozitivního výsledku presymptomatického testu byly zjištěny pouze u 1% pozitivně testovaných

Almquist 1999

Proč se „zdržovat“ s protokolem

Snížení rizika katastrofických důsledků

Kazuistiky:

♀26, + výsledek bez protokolu, těžká depresivní reakce, TS, rozchod ↔ vyšetřením by byla zachycena akt.kumulace stresorů (akut.umístování matky, absence zázemí, negat. výsledek testu jako podmínka setrvání ve vztahu) a nevyjasněná motivace

♂28, indikován odklad pro výraznou nezralost, neuroticismus, manipulaci manželkou (←dítě) → okamžitý rozchod, samota, ztráta naděje, nemožnost nezatíženého nového vztahu ← lepší nevědět

Možnosti terapie

- **Kauzální či neuroprotektivní terapie neexistuje**
- **Symptomatická terapie**
 - (vše mimo terabenazinu je off label)

- **Dyskineze:**
 - Blokátory postsynaptických DA receptorů:
antipsychotika
 - Blokátory presynaptických DA receptorů:
tetrabenazin
 - Gabaergní léky: BZD (klonazepam)
- **Akineze, rigidita:**
 - Amantadin, L-DOPA

- **Iritabilita:**
 - antidepresiva (sertralin, bupropion), antikonvulziva a BZD.

- **Agresivita:**
 - akutní tlumení - BZD, antipsychotika (první volba: risperidon, olanzapin, druhá volba: flufenazin či haloperidol).
 - prevence : SSRI, antikonvulziva (valproát)
 - sexuální agresivita - medroxyprogesteron

- **Depresivní porucha:** SSRI („start low, go slow“)
- **Bipolární afektivní porucha:** thymoprofylaktika (ne lithium)
- **Deprese + psychóza:** antidepresiva + atypická antipsychotika
- **Anxieta:** akutně - benzodiazepiny, prevence – SSRI
- **Apatie:** ?

– **Psychotická symptomatika:**

– generalizované paranoidní nastavení (bludy) spojené s iritabilitou a agresivním chováním. Halucinace jsou poměrně vzácnější.

– Pacienti bývají hostilní, podezíraví, “nastražení”, nechtějí se nechat vyšetřit.

– Reaguje na nižší dávky antipsychotik

– atypická antipsychotika (risperidon, quetiapin, olanzapin, klozapin).

Další terapeutická opatření

- **Dysartrie**
 - logopedie
- **Porucha výživy a hydratace**
 - extrémně vysoký příjem kalorií a tekutin
 - spolupráce s rodinou
 - Cave: dysfagie
- **Dysfagie**
 - Logopedie
 - riziko aspirace je vysoké-hyperfagie
 - sedět zpříma, podpěrky pod bradu
 - edukace rodiny
 - prokinetika, malá dávka benzodiazepinů

Hledání kauzální léčby

- **Snížení produkce mutovaného htt**
- **„Neutralizace“ již vzniklého mutovaného proteinu htt**

Hledání kauzální terapie

- Snížení produkce htt

1. Knock – out

2. Gene silencing

- ovlivnění transkripce

- Methylace, histony, heterochromatin

- Ovlivnění posttranskripce

- siRNA

- Antisense oligonukleotidy

- » Problém: alela specificita, virové vektory, intraventrikulární infuze, chronické podávání, časování

3. Ovlivnění translace

„Neutralizace“ již vzniklého mutovaného proteinu htt - posttranslační mechanismy

1. Zvýšení eliminace mutovaného htt , oligomerů a agregátů
 - Podpora chaperonů (ochrana před „misfoldingem“)
 - Podpora UPS, lysosomálního systému
2. Snížení důsledků mutovaného htt , oligomerů a agregátů (neutralizace toxických oligomerů, podpora tvorby velkých agregátů)
 - Trehalóza, geldenamycin, lithium
3. Dodání genu pro BDNF či přímo BDNF
 - Problém: virové vektory, intraventrikulární podání
4. Podpora antiapoptotických mechanismů
 - Cystamin, cystagon, minocyklin, Miraxion...

Jiné mechanismy

Podpora energetického metabolismu (mitochondrie)

- Koenzym Q10, kreatin, sirtuiny, resveratrol

Neurotransplantace, kmenové buňky

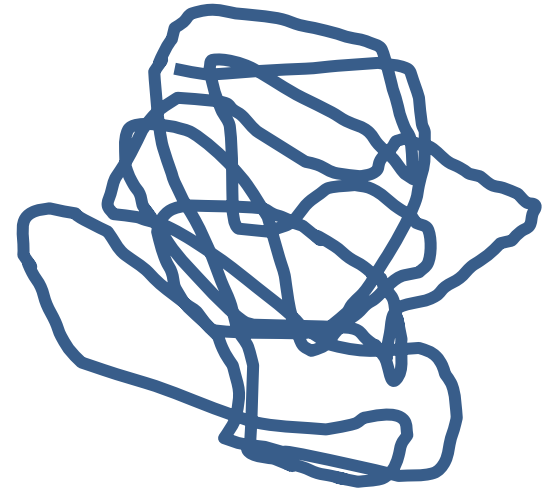
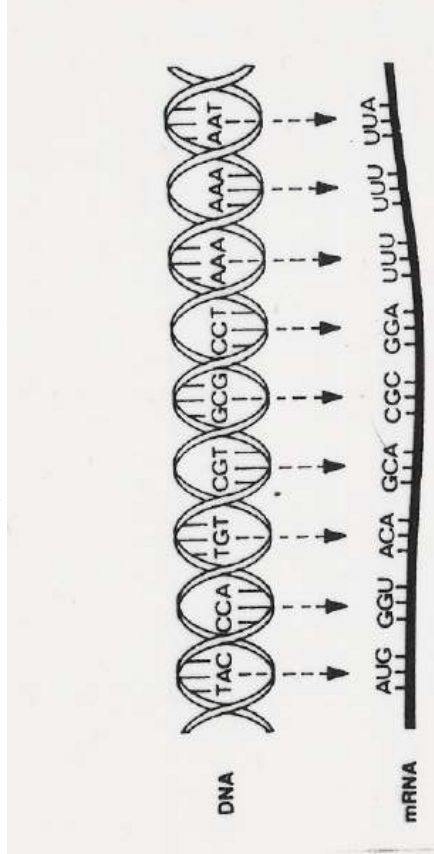
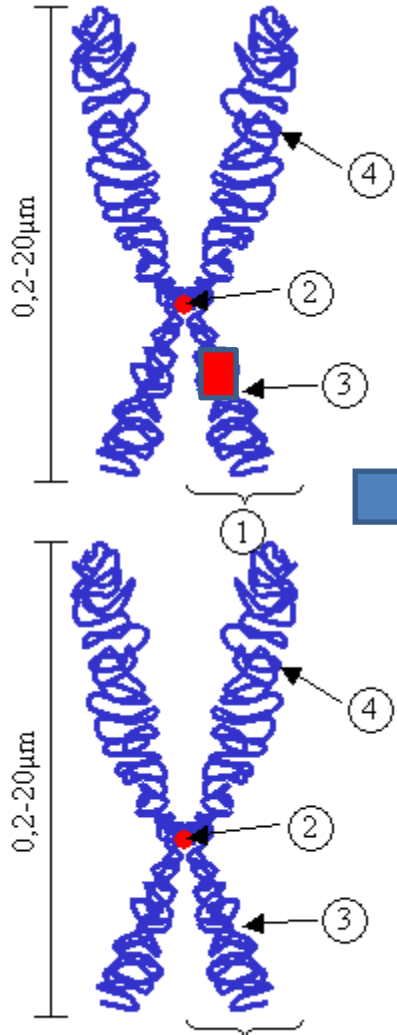
DNA



mRNA



protein

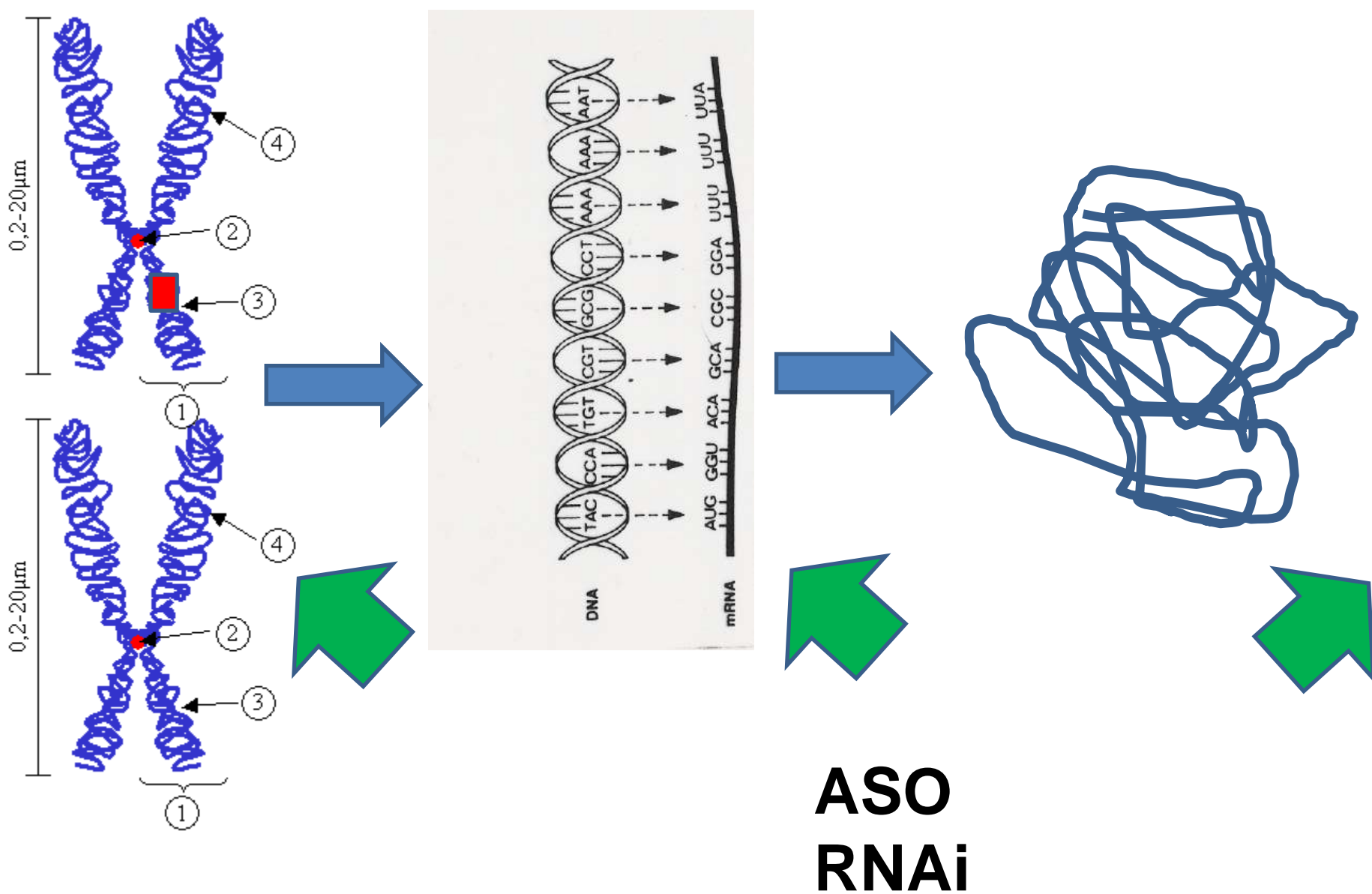


Pretranskripcija
epigenetika

Transkripcija

Pretranslacija

Translacija



Pretranskripce
epigenetika

Transkripce

Pretranslace

Translace