

Huntingtonova nemoc

Jan Roth

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1.LFUK, Praha

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

dominantní neuropsychiatrické
manifestací ve středním věku

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

-
-

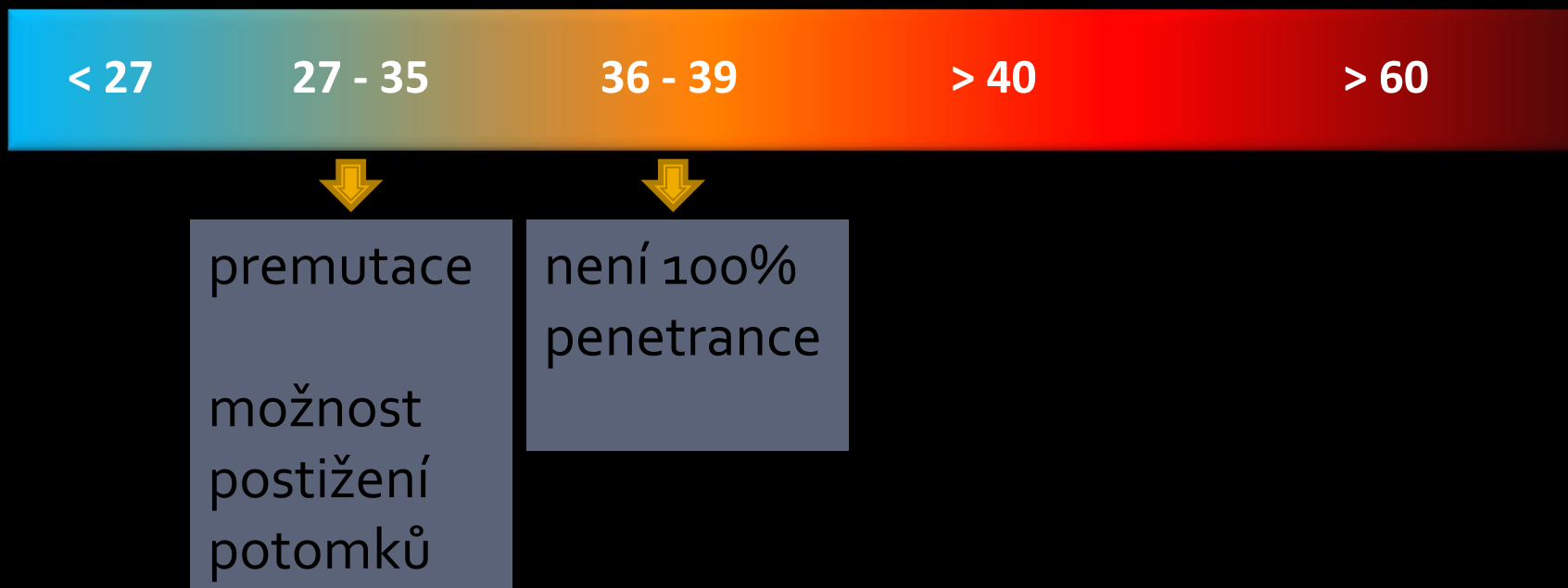


premutace

možnost
postižení
potomků

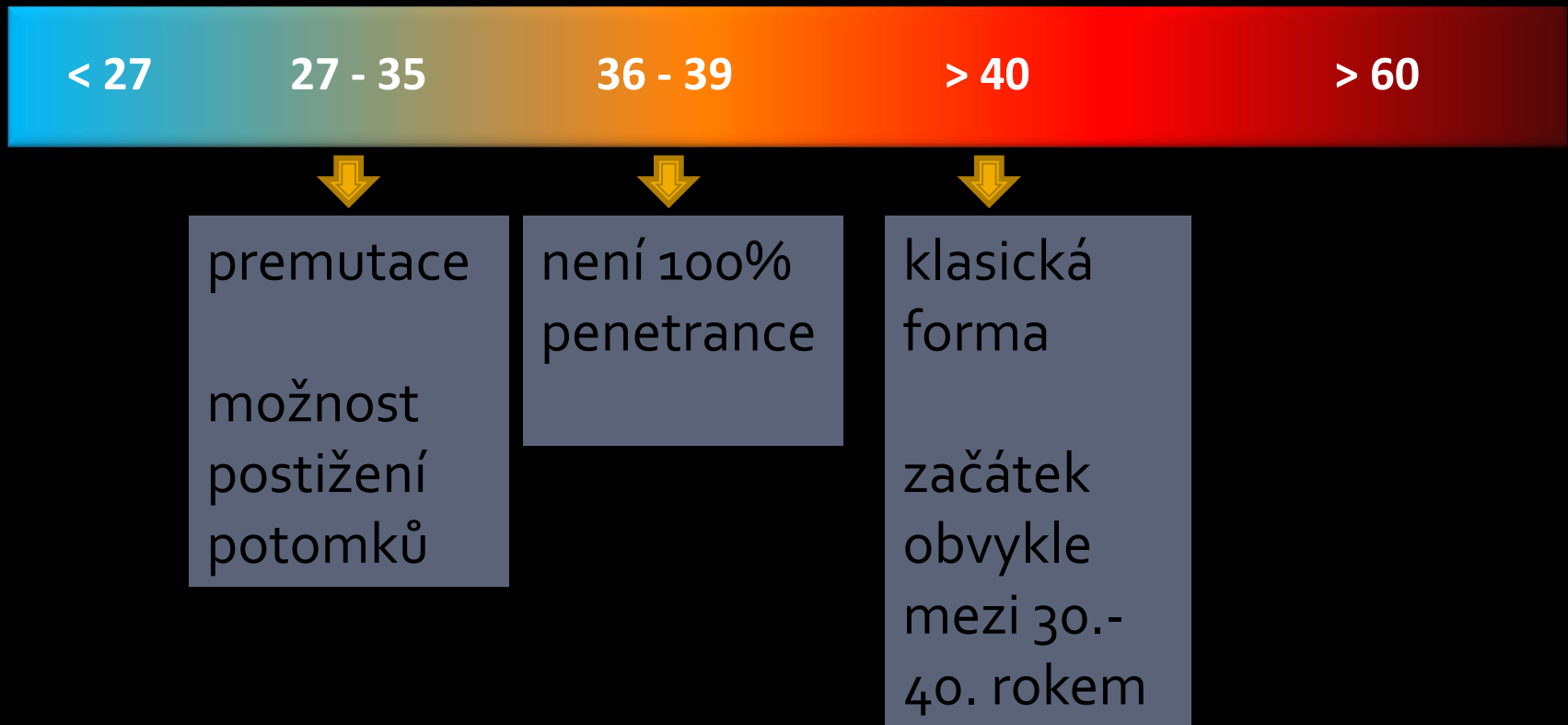
Huntingtonova nemoc

-
-



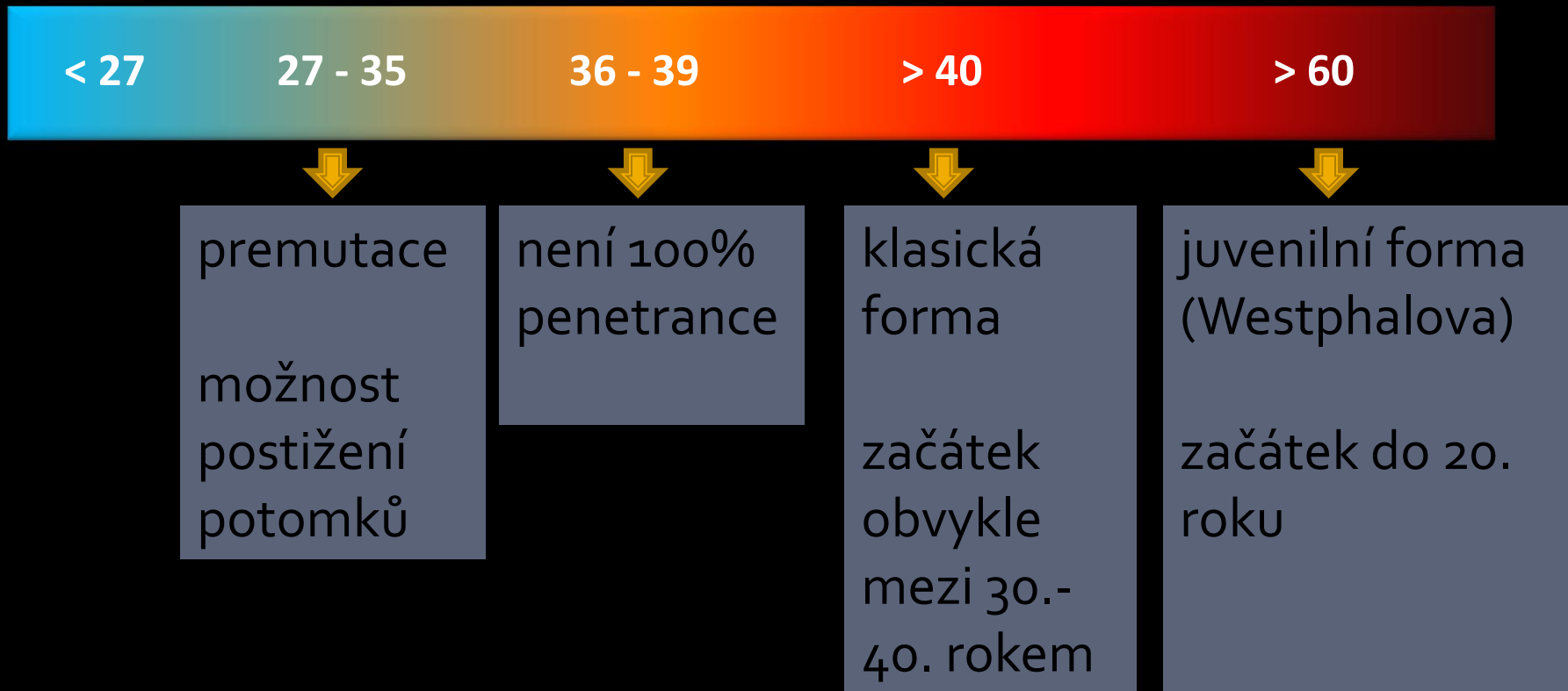
Huntingtonova nemoc

-
-



Huntingtonova nemoc

-
-



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

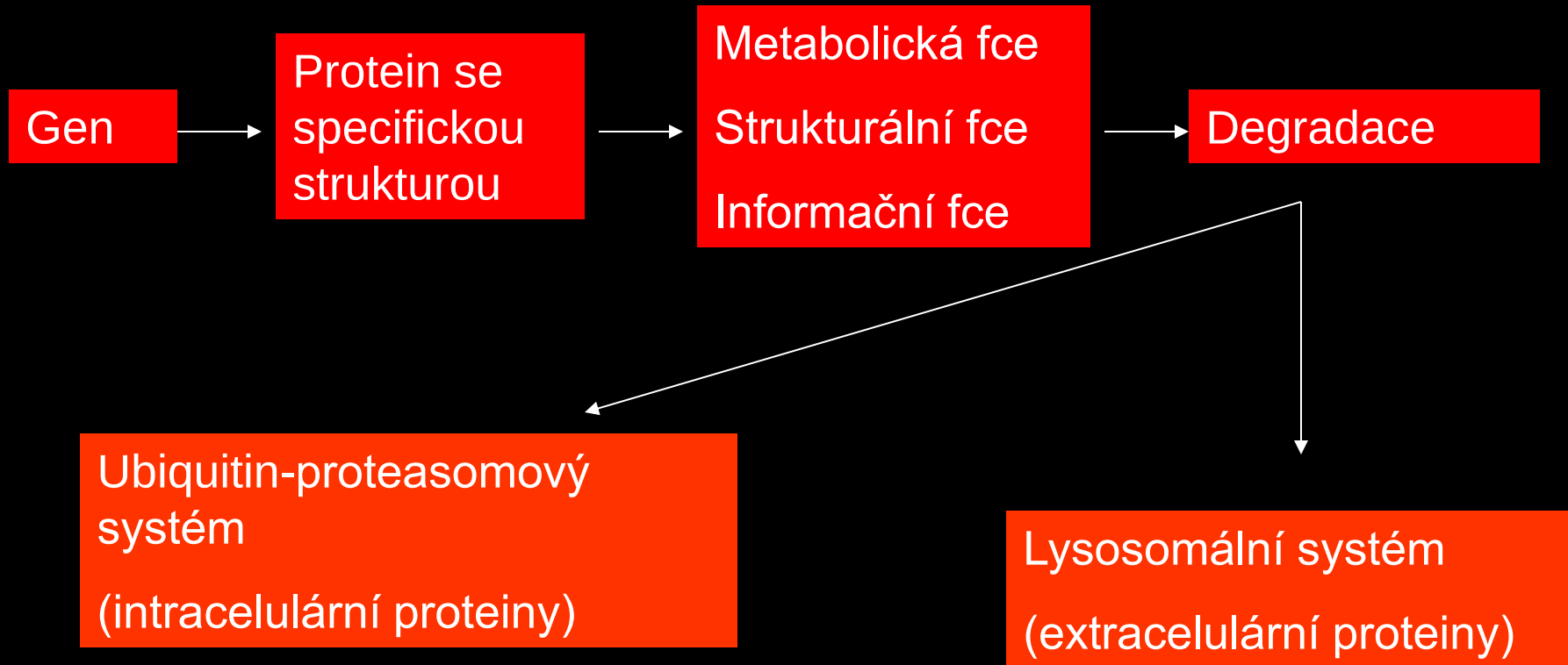


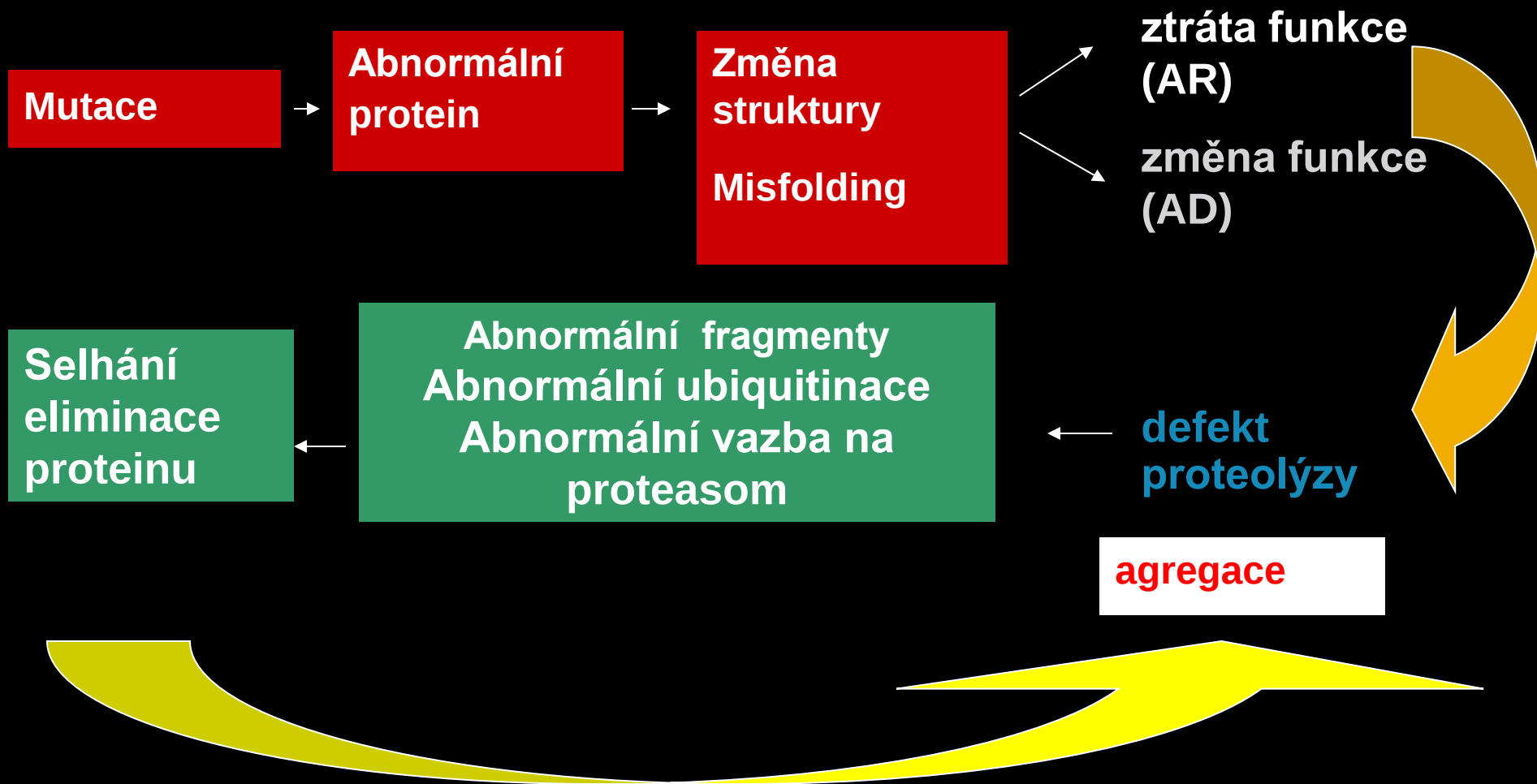
polyglutaminová sekvence
(změna struktury a konformace)

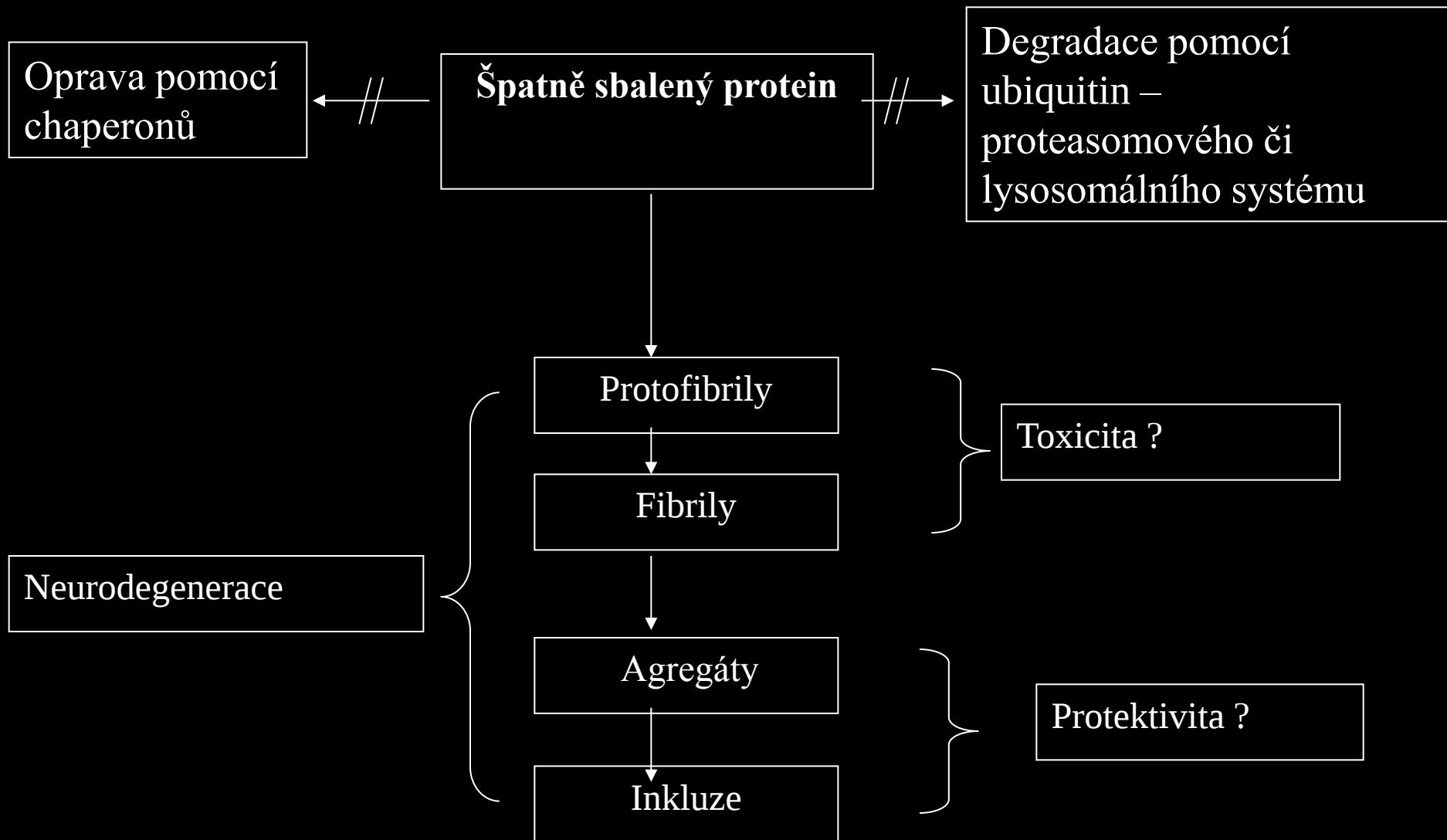
Význam polyglutaminu

Indukce apoptózy

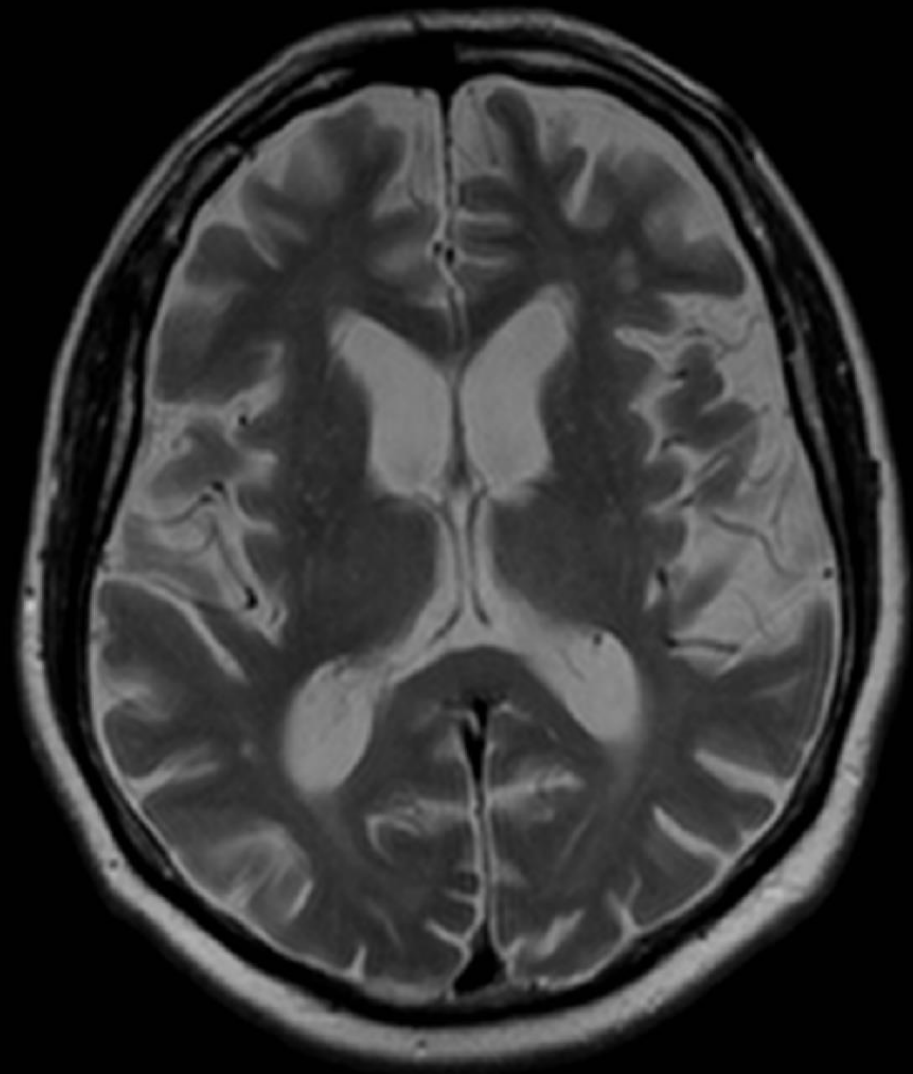
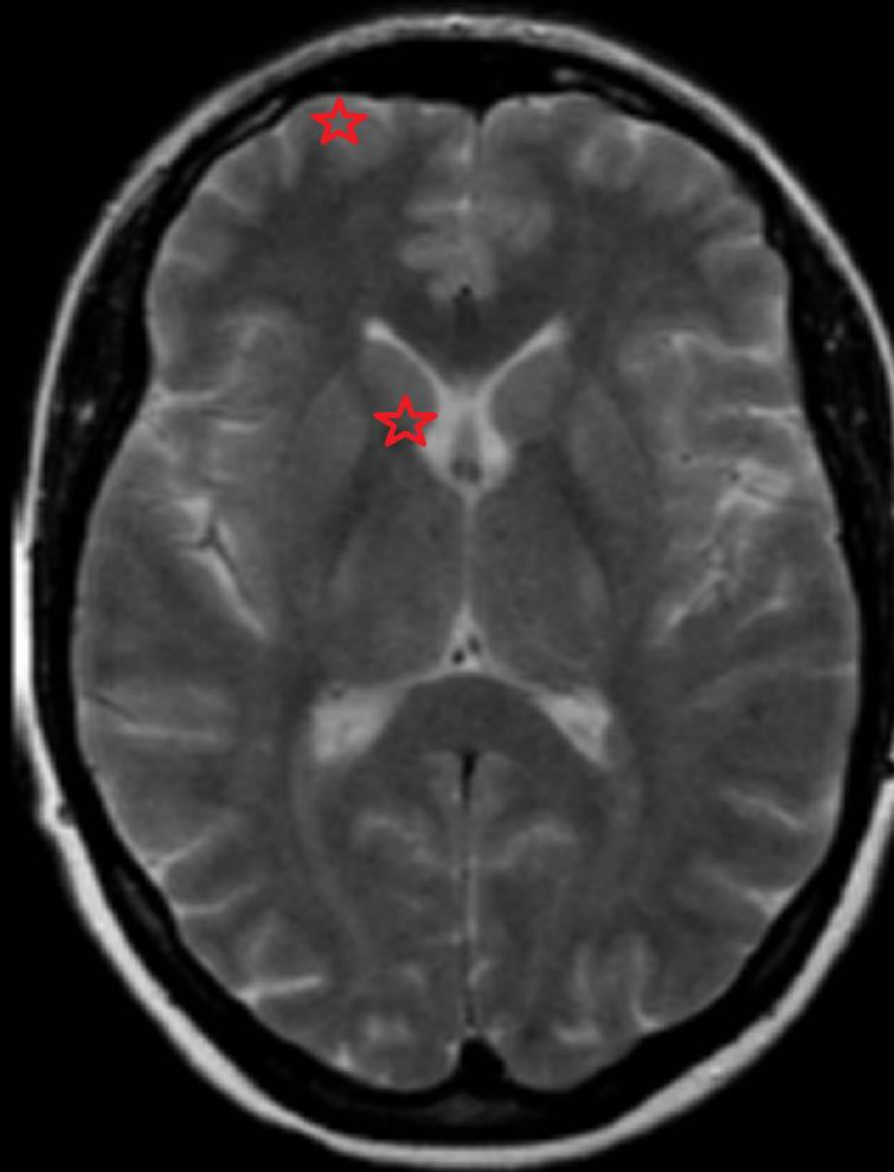
Deficit BDNF



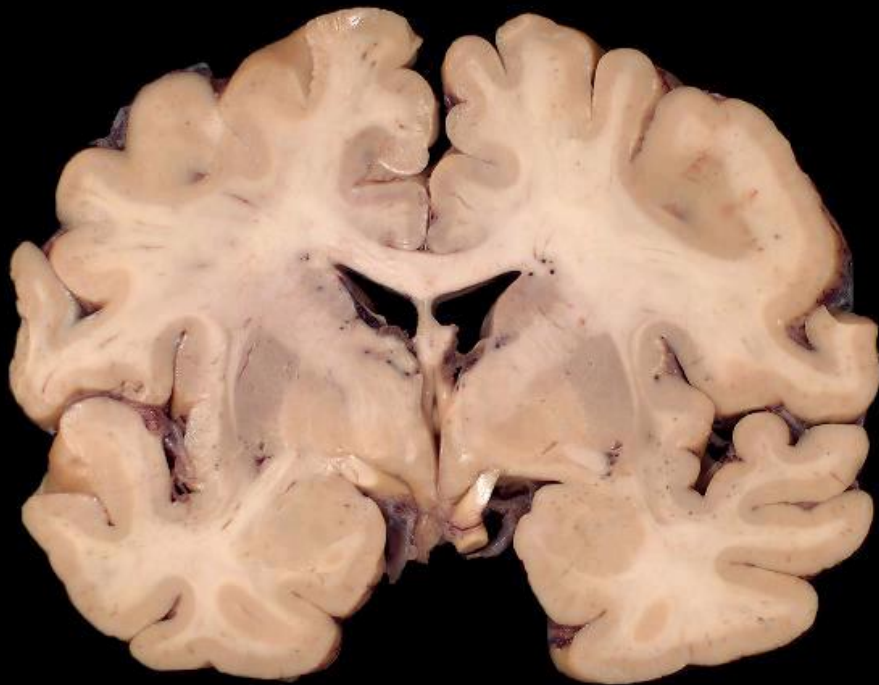




Makrostrukturální změny



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

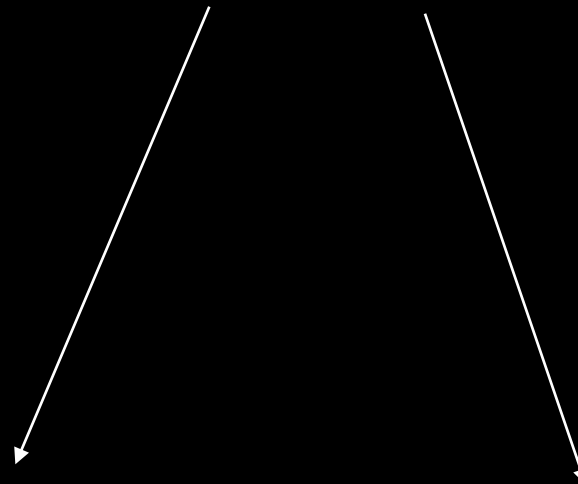
Diagnostický test

konfirmace 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 PRESYMPTOMATICKÉHO 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

A large orange 'X' mark is drawn over the word 'Povinnost', indicating its negation or cancellation.

ETICKÉ NORMY PRESYMPTOMATICKÉHO 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.umisťování 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:
tetraabenazin
- 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:** antidepressiva + 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
 - Metylace, histony, heterochromatin
 - Ovlivnění posttranskripce
 - siRNA
 - Antisense oligonukleotidy
 - Problém: alela specifita, 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)

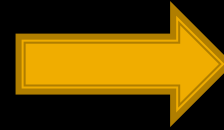
- Koenzym Q₁₀, kreatin, sirtuiny, resveratrol

- Neurotransplantace, kmenové buňky

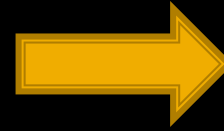
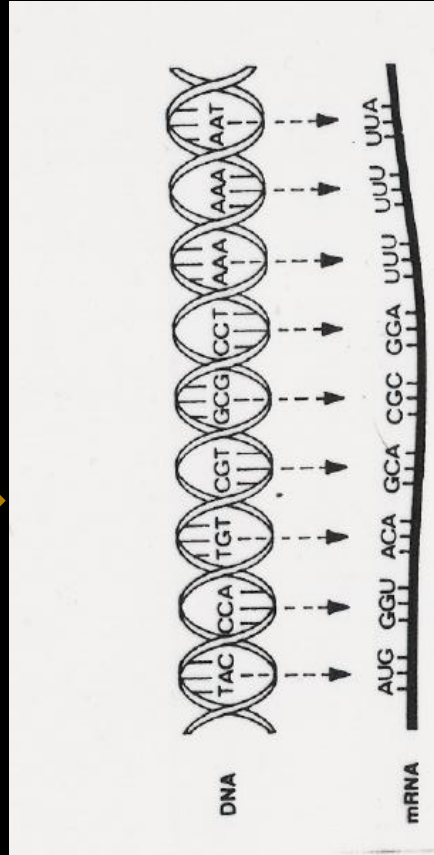
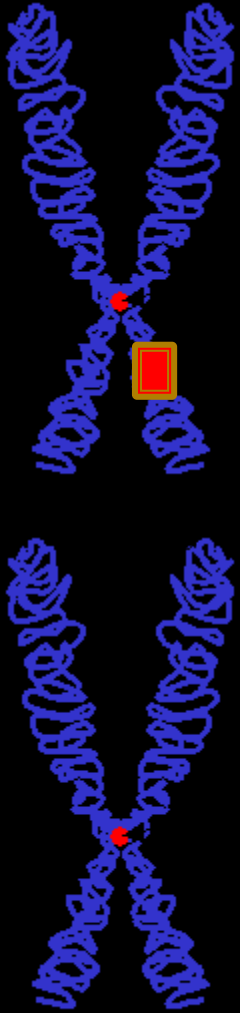
DNA



mRNA



protein

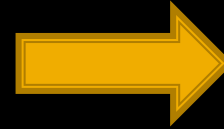
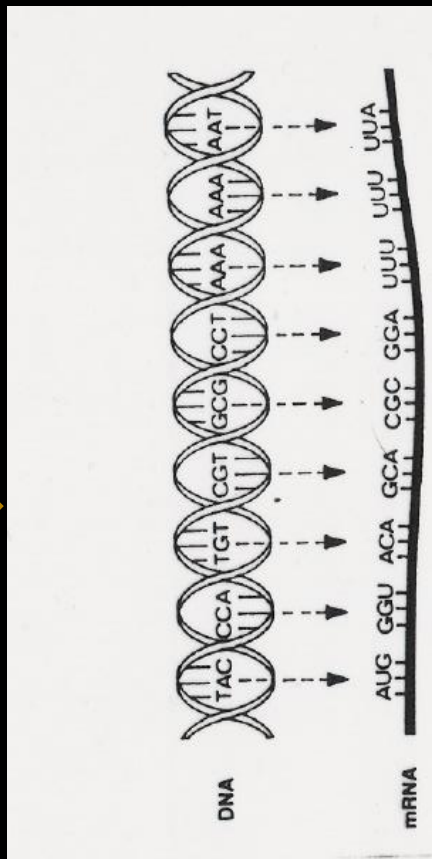
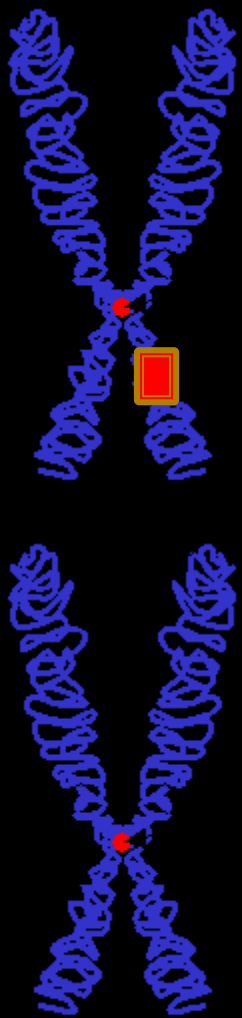


Pretranskripcija
epigenetika

Transkripcija

Pretranslacija

Translacija



**ASO
RNAi**

Pretranskripcija
epigenetika

Transkripcija

Pretranslacija

Translacija