

ΙΔΡΥΜΑ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ (ΙΙΒΕΑΑ)

Νόσος του Πάρκινσον: Νεότερες εξελίξεις στη διάγνωση και θεραπεία

ΒΕΚΡΕΛΛΗΣ ΚΩΣΤΑΣ, PhD

Κέντρο Νευροεπιστημών ΙΙΒΕΑΑ

Centre for Experimental Medicine University of
Oxford Medical School



Νόσος του Πάρκινσον – Εισαγωγή (I)

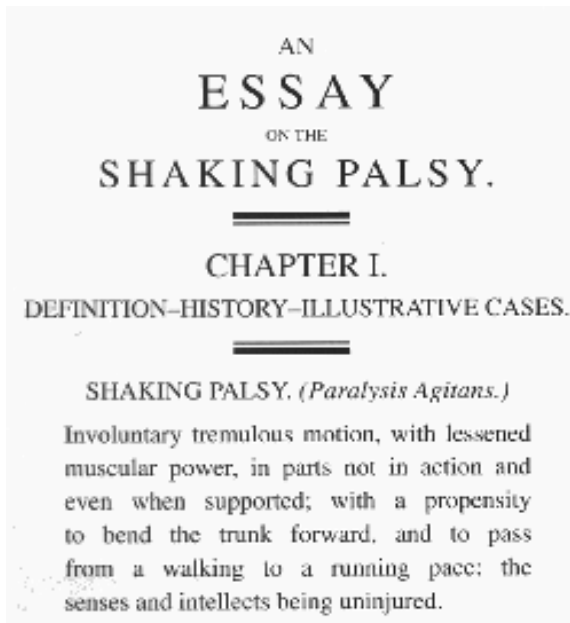


James Parkinson
(1755-1824)

- προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που επηρεάζει κυρίως την κίνηση και τον λόγο

- ο μέσος όρος έναρξης της νόσου είναι τα 55-60 έτη

- περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1817 από τον Άγγλο γιατρό James Parkinson με τον όρο «Τρομώδης παράλυση»



Lees et al, 2009; Jankovic, 2008



Νόσος του Πάρκινσον – Εισαγωγή (II)



Salvador Dali



Yasser Arafat



Deborah Kerr



Muhammad Ali

Michael J. Fox

- 1-2% παγκοσμίως των ανθρώπων πάνω από 60 ετών θα εμφανίσει τη ΝΠ
- θεωρείται η δεύτερη συχνότερη νευροεκφυλιστική νόσος μετά τη νόσο Alzheimer
- η συχνότητα της ΝΠ αυξάνει δραματικά με την αύξηση της ηλικίας
- η συνολική επιβάρυνση του πληθυσμού με τη ΝΠ αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο άμεσο μέλλον δεδομένου της αύξησης του μέσου όρου ζωής
- τα αίτια της ΝΠ παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα

Lees et al, 2009; Jankovic, 2008



Συμπτώματα της Νόσου του Πάρκινσον

Κινητικά συμπτώματα:

- Βραδύτητα σε εκούσιες κινήσεις
- Δυσκαμψία / Ακαμψία
- Διαταραχές στάσης και βάδισης
- Τρόμος (τρέμουλο) ηρεμίας
- Διαταραχή στο λόγο και δυσκολία στην κατάποση



Μη κινητικά συμπτώματα:

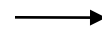
- Διαταραχές στην όσφρηση και στην όραση
- Διαταραχή στον ύπνο
- Δυσκοιλιότητα και άλλες διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Κατάθλιψη
- Έκπτωση των νοητικών λειτουργιών

Jankovic, 2008; Lees et al, 2009

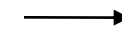


Παθολογοανατομική βάση της Νόσου του Πάρκινσον

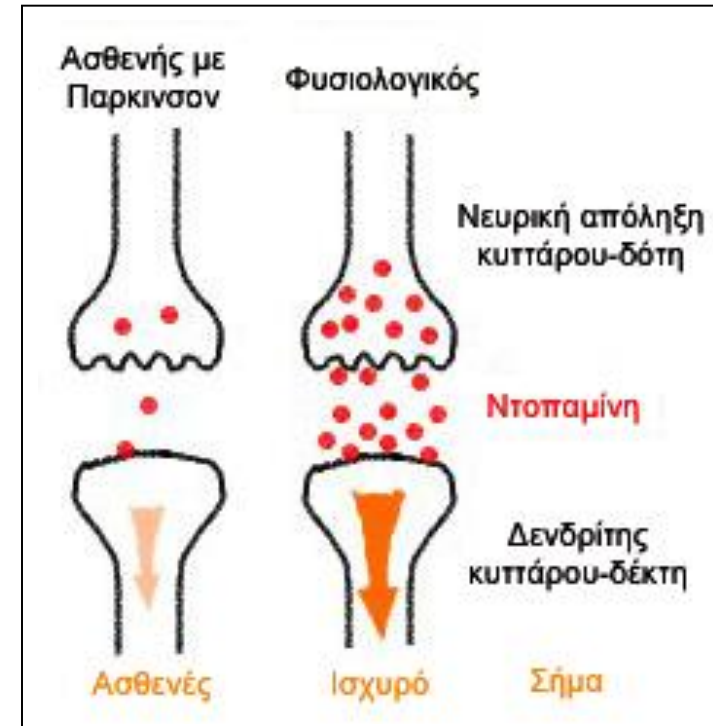
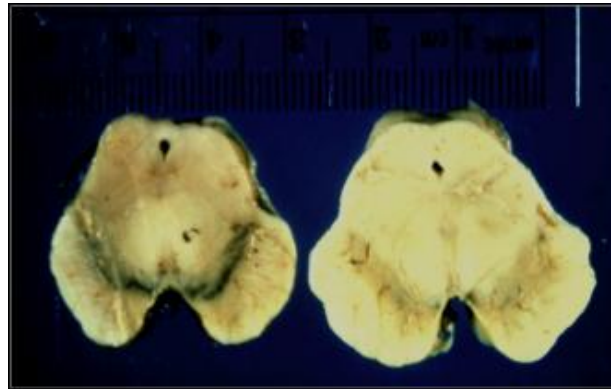
Απώλεια
νευρώνων στη
μέλαινα ουσία



Έλλειμμα
μεταβίβασης
σήματος μέσω
ντοπαμίνης



Κινητική
δυσλειτουργία



Σημασία βιολογικών δεικτών για τη εξέλιξη της Νόσου του Πάρκινσον

➤ Λόγω του γεγονότος ότι τα κλινικά κινητικά συμπτώματα εμφανίζονται 5-10 χρόνια μετά την πραγματική έναρξη της ΝΠ, 60-80% των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας έχει ήδη καταστραφεί μέχρι τη επίσημη διάγνωση της νόσου.

Χρήση ειδικών για τη ΝΠ βιολογικών δεικτών:

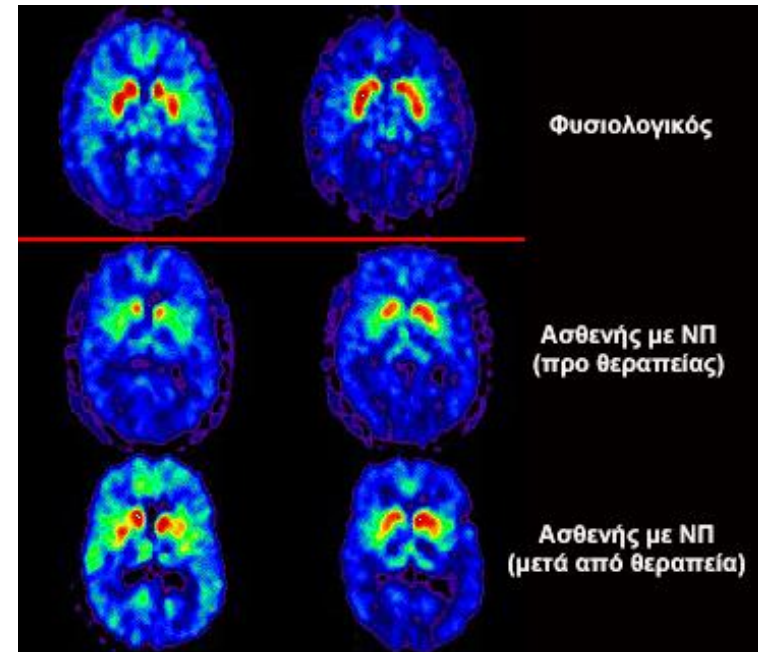
- πρώιμη διάγνωση
- αξιολόγηση ήδη εφαρμοζόμενων θεραπευτικών σχημάτων ή νέων νευρο-προστατευτικών θεραπειών
- πορεία και σταδιοποίηση
- διάκριση της ΝΠ από άλλες μορφές παρκινσονισμού
- διάκριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΝΠ

Michell et al, 2004; Fearnley & Lees, 1991; Tribl & Riederer, 2008



Μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης (I)

❖ Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET)



[¹⁸F]dopa: αριθμός ντοπαμινεργικών απολήξεων και των νευρώνων στη μέλαινα ουσία

- δεν οδηγεί σε πρώιμη διάγνωση
- καταγραφή πρωτεϊνικών επιπέδων (υποδοχείς, μεταφορείς)
- διφορούμενη ερμηνεία αποτελεσμάτων μια και η πρωτεϊνική έκφραση επηρεάζεται από τη φαρμακολογική θεραπεία
- χρήσιμη τεχνική για τη διαφοροποίηση των μη τυπικών παρκινσονικών συνδρόμων όπως η ατροφία πολλαπλών συστημάτων, η άνια με σωμάτια Lewy κτλ.
- υψηλό κόστος

Leenders, 2004; Brooks et al, 2003



Μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης (II)

❖ Υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλών φωτονίων (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)



[¹²³I]β-CIT: επίπεδα των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο κέλυφος του ραβδωτού σώματος

- δεν οδηγεί σε πρώιμη διάγνωση
- καταγραφή πρωτεϊνικών επιπέδων (υποδοχείς, μεταφορείς)
- διφορούμενη ερμηνεία αποτελεσμάτων μια και η πρωτεϊνική έκφραση επηρεάζεται από τη φαρμακολογική θεραπεία
- χρήσιμη τεχνική για τη διαφοροποίηση των μη τυπικών παρκινσονικών συνδρόμων όπως η πολυ συστηματική ατροφία, η άνια με σωμάτια Lewy κτλ.
- χαμηλότερο κόστος από την PET

Leenders, 2004; Antonini & DeNotaris, 2004

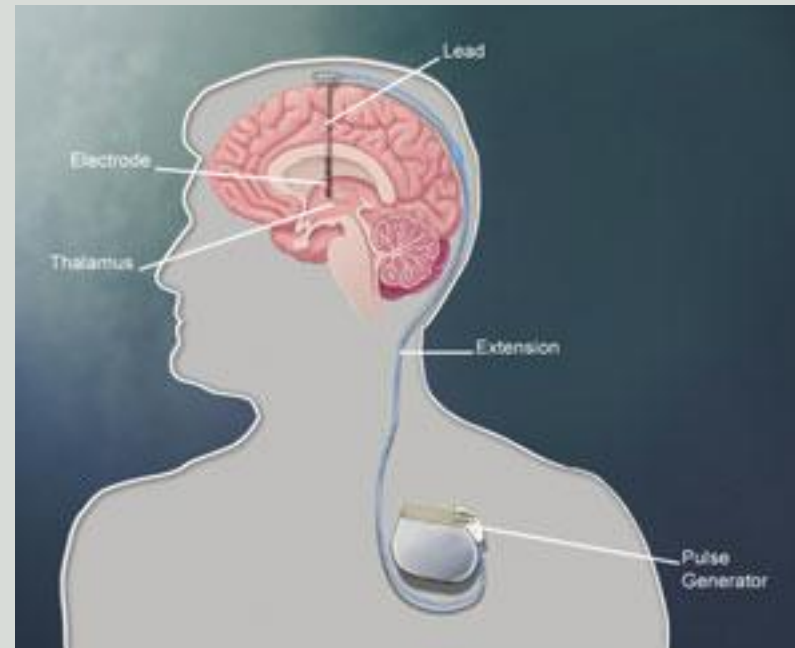
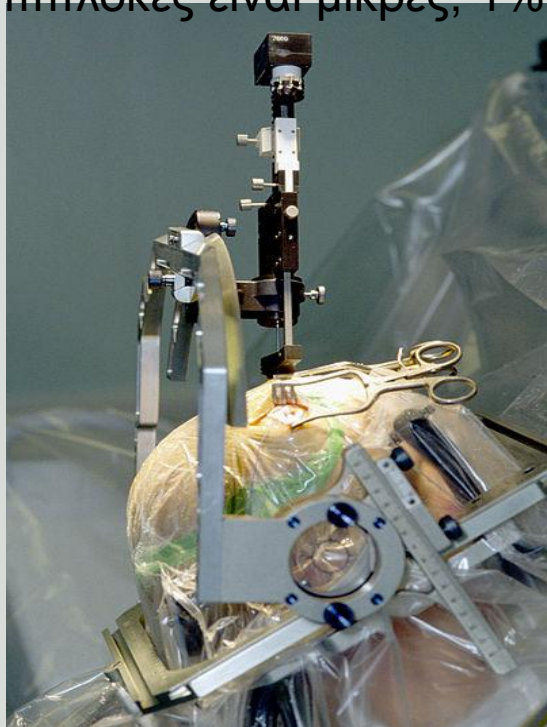


Εν τω Βάθει εγκεφαλική διέγερση

Εμφυτεύσεις ηλεκτροδίων στον εγκέφαλο με σκοπό την αναστολή λειτουργίας πυρήνων στην περιοχή των βασικών γαγγλίων.

Η επέμβαση βελτιώνει τα κινητικά προβλήματα των ασθενών με Πάρκινσον όπως ο τρόμος, η δυσκαμψία και η ακινησία, όμως άλλα προβλήματα όπως της ισορροπίας, της δυσαρθρίας και της γνωσιακής διαταραχής παραμένουν αμετάβλητα.

Οι επιπλοκές είναι μικρές, 1% - 2% (λοίμωξη, αιμορραγία)



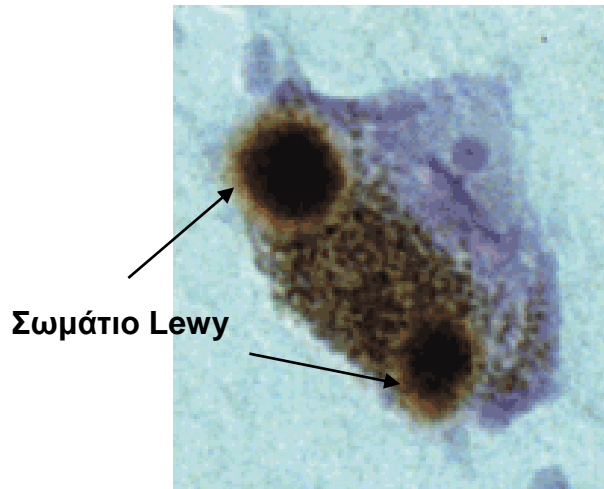
Γονίδια που εμπλέκονται στη Νόσου του Πάρκινσον

Ακρονύμιο	Κληρονομικότητα	Γενετικός τύπος	Γονίδιο/ Πρωτεΐνη	Μεταλλάξεις	Πρωτεϊνική λειτουργία	Συμπτωματολογία ΝΠ
PARK1/PARK4	Αυτοσωμική επικρατής	4q21-q23	SNCA/ α -synuclein	3 σημειακές μεταλλάξεις, διπλασιασμοί & τριπλασιασμοί του γονιδίου	Κυτταροπλασματική νευρωνική πρωτεΐνη, δεν είναι εξακριβωμένη η λειτουργία της	Πρώιμη έναρξη
PARK2	Αυτοσωμική υπολλειπόμενη	6q25.2-q27	Parkin	> 100 μεταλλάξεις	E3-λιγάση της ουμπικουΐνης, έχει νευροπροστατευτικό ρόλο	Πρώιμη έναρξη, ήπια πορεία
PARK 5	Αυτοσωμική επικρατής	4p14	UCH-L1	1 μετάλλαξη	Παίζει ρόλο στο σύστημα ουμπικουΐνης-πρωτεάσωμα	Τυπική εμφάνιση της νόσου
PARK6	Αυτοσωμική υπολλειπόμενη	1p35-p36	PINK1	~ 40 μικρές νουκλεοτιδικές αλλαγές στην αλληλουχία, σπάνια μεγάλες ελλείψεις	Μιτοχονδριακή κινάση, έχει νευροπροστατευτικό ρόλο	Πρώιμη έναρξη, ήπια πορεία
PARK7	Αυτοσωμική υπολλειπόμενη	1p36	DJ-1	~ 10 μεταλλάξεις (σημειακές και μεγάλες ελλείψεις)	Έχει αντι-οξειδωτικό ρόλο, πιθανώς να δρα ως σαπερόνη, σχηματίζει ομοδιμερή	Πρώιμη έναρξη, ήπια πορεία
PARK8	Αυτοσωμική επικρατής	12q12	LRRK2/ Dardarin	> 50 πολυμορφισμοί (> 16 οδηγούν στην εμφάνιση της ΝΠ)	Δρα ως κινάση	Ήπια πορεία, μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης άνιας
PARK9	Αυτοσωμική υπολλειπόμενη	1p36	ATP13A2	3 μεταλλάξεις	Δρα ως λυσοσωμική ATPάση	Πρώιμη έναρξη, ήπια πορεία

Klein & Lohmann-Hedrich, 2007; Lees et al, 2009

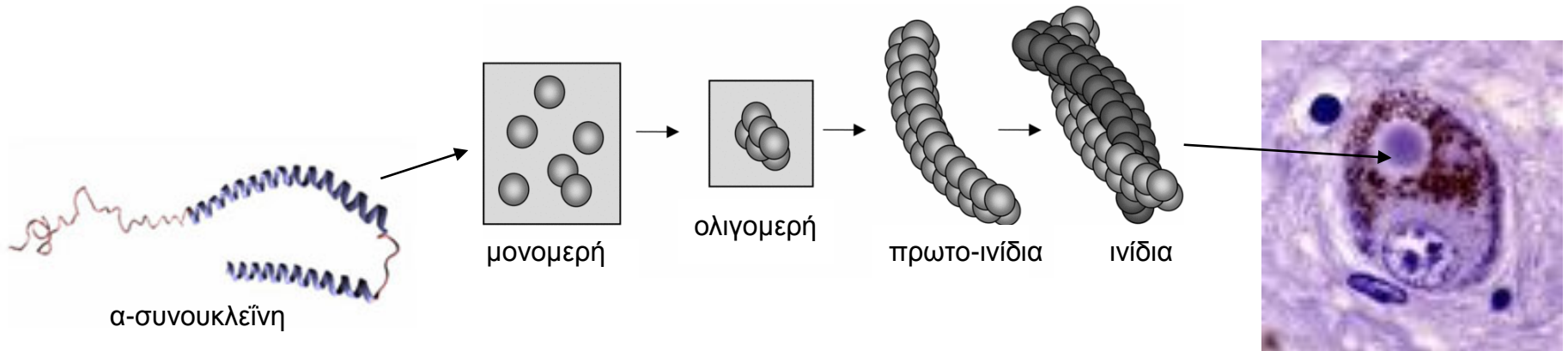


Παθολογοανατομική εικόνα της Νόσου του Πάρκινσον



Ενδοκυτταρικά έγκλειστα

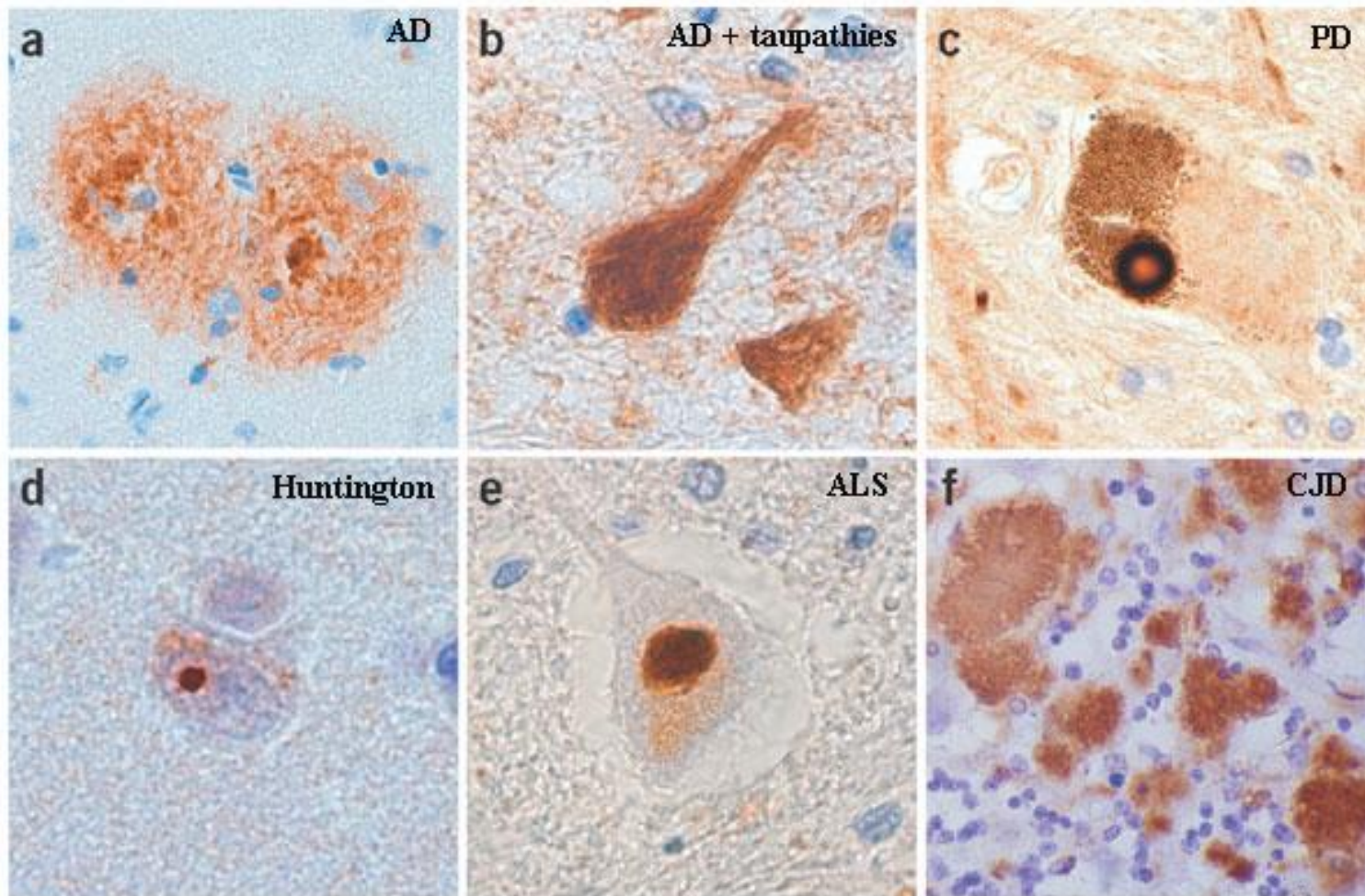
- Σωμάτια Lewy
- Ωχρά σωμάτια
- Νευρίτες Lewy



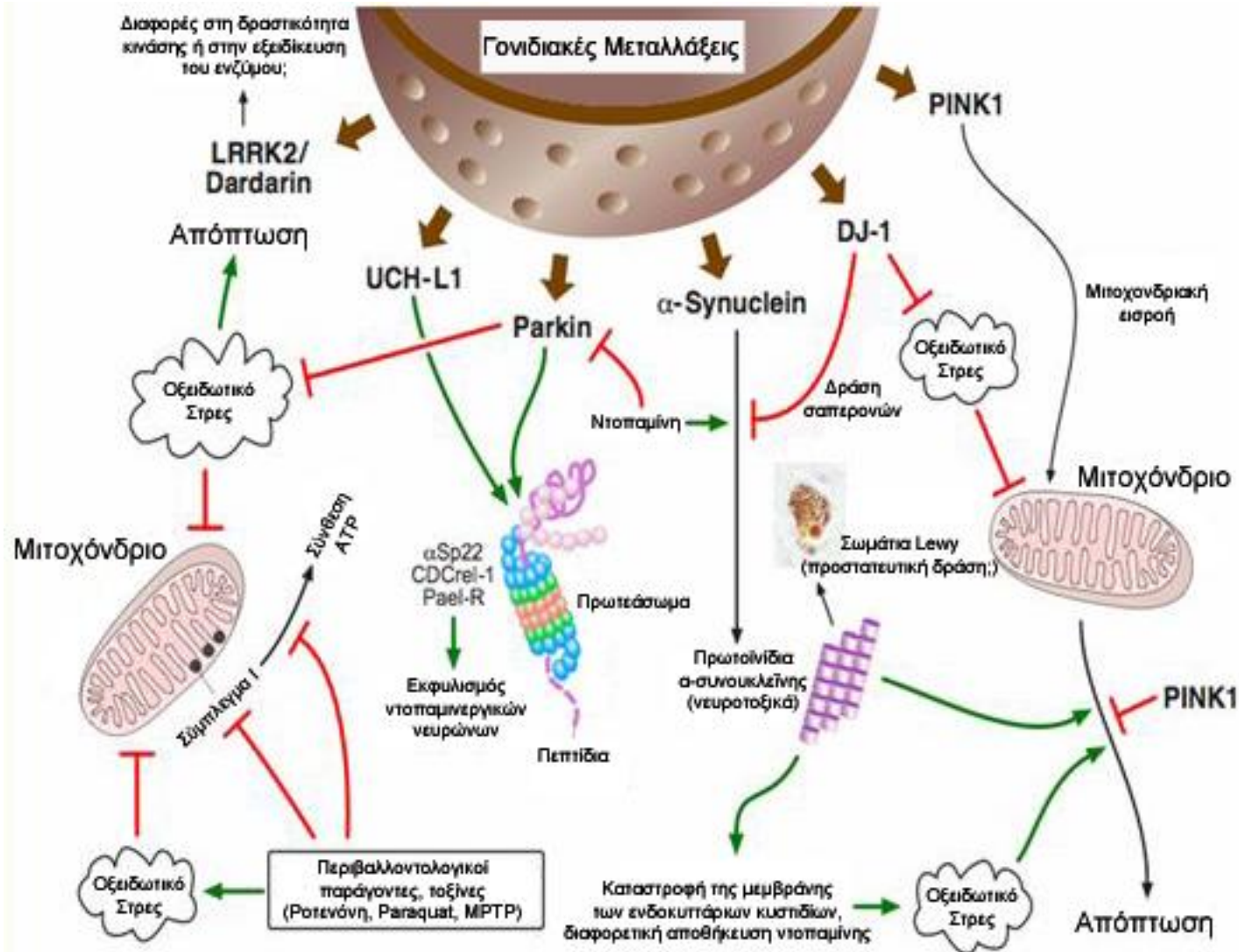
Lees et al, 2009; Spillantini et al, 1997



Τα πρωτεϊνικά έγκλειστα είναι χαρακτηρισικά πολλών νευροεκφυλιστικών νόσων



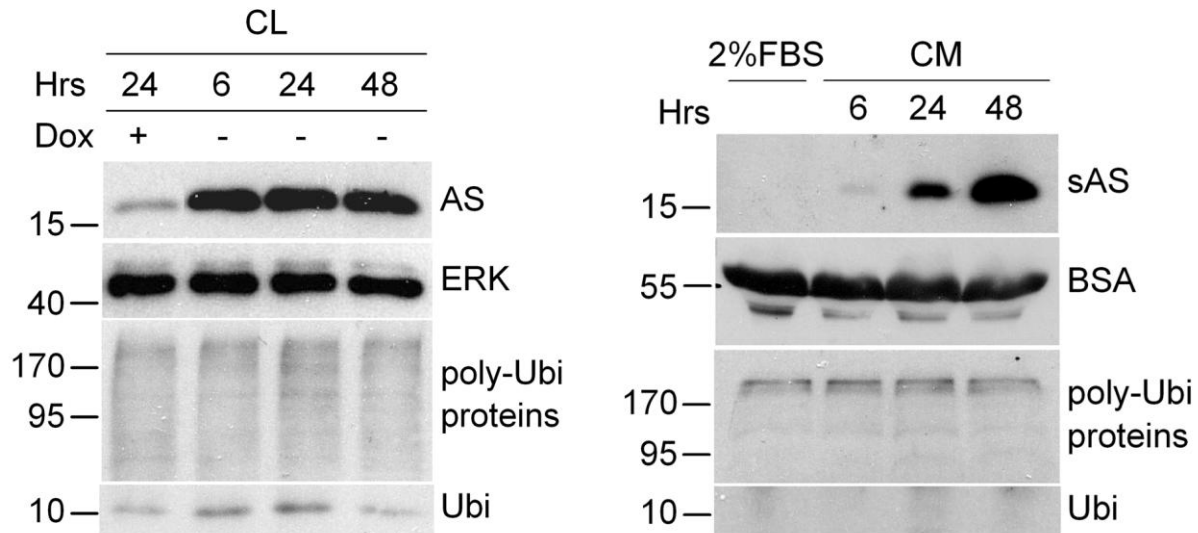
Μοριακά μονοπάτια που εμπλέκονται στη Νόσου του Πάρκινσον



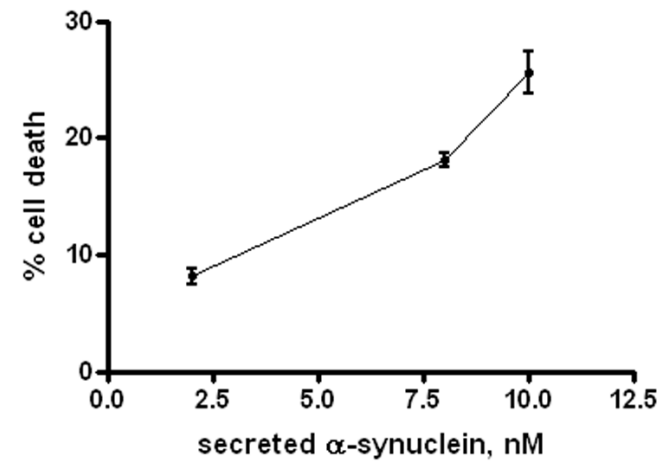
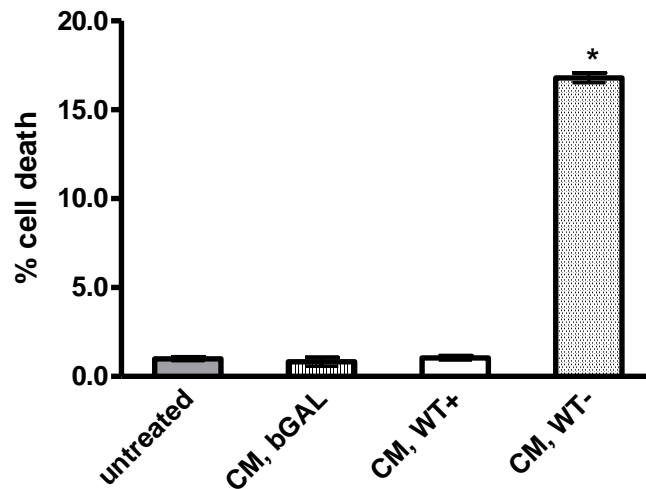
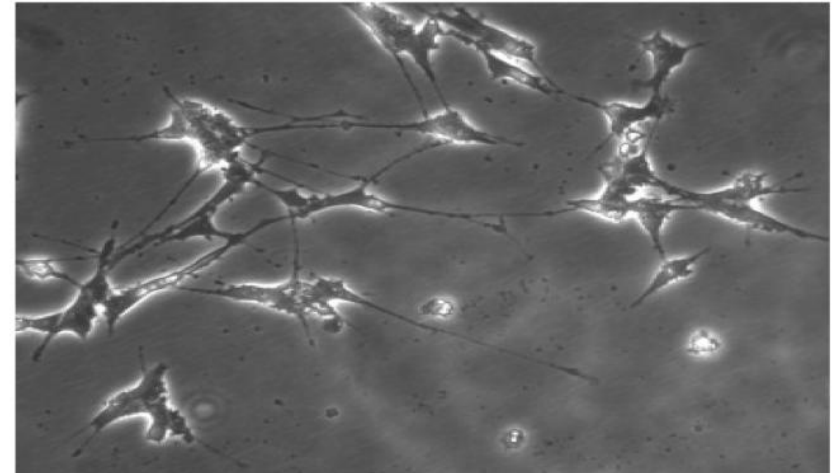
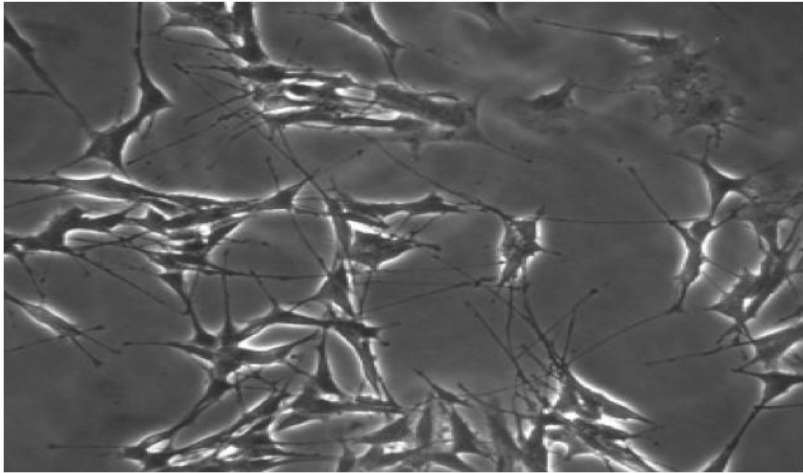
Τροποποίηση από: <http://www.mc.uky.edu/neurobiology/research/bueler.asp>



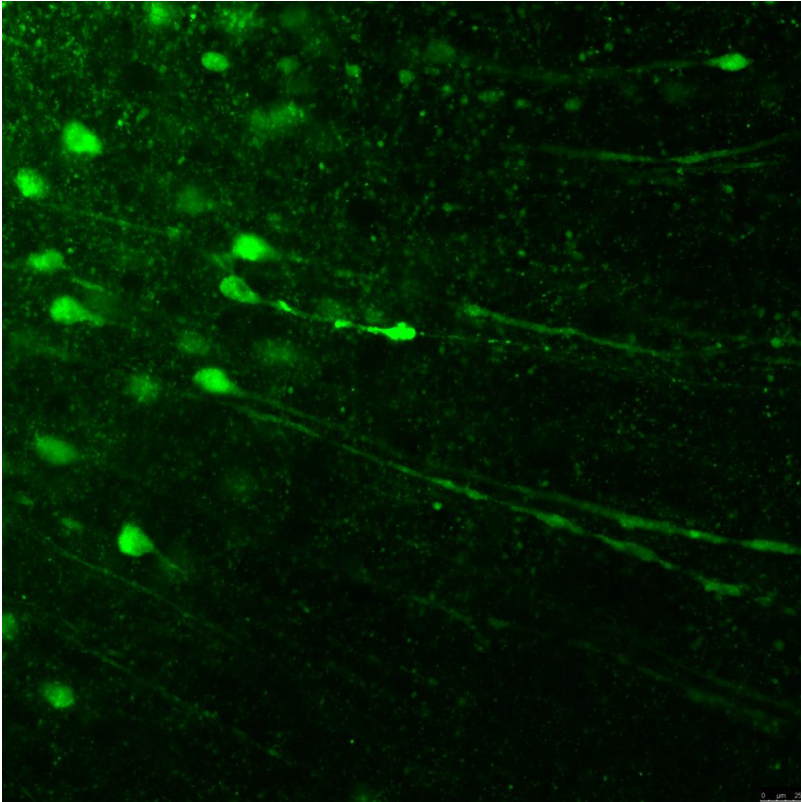
Η α-συνουκλεΐνη εκκρίνεται στον εξωκυττάριο χώρο



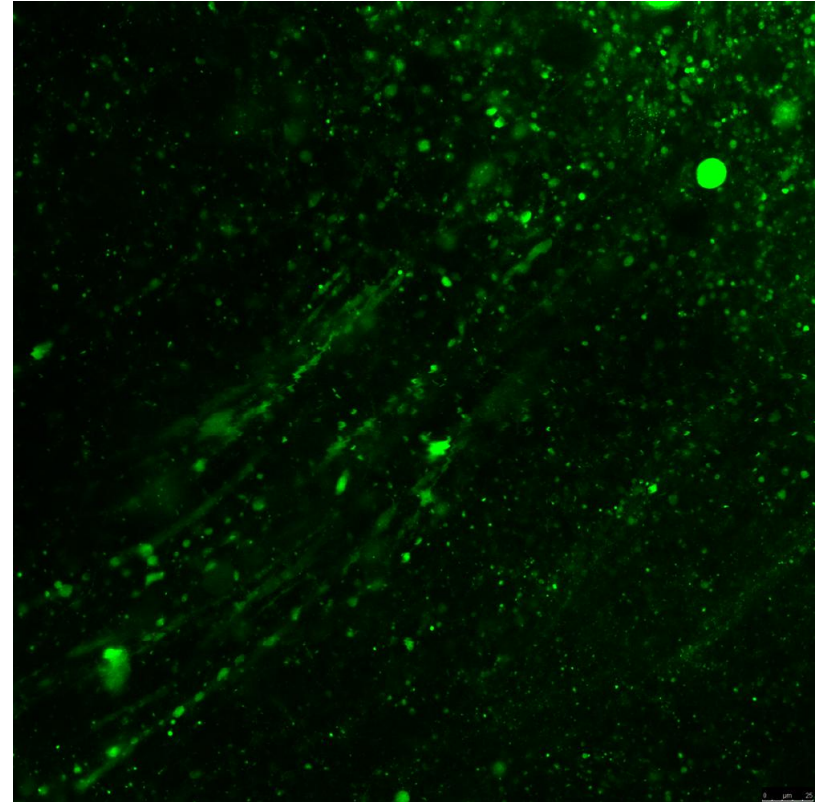
Η εκκρινόμενη α-συνουκλείνη προκαλεί κυτταρικό θάνατο σε καλλιέργιες νευρικών κυττάρων



Η εκκρινόμενη α -συνουκλείνη προκαλεί κυτταρικό θάνατο (II)

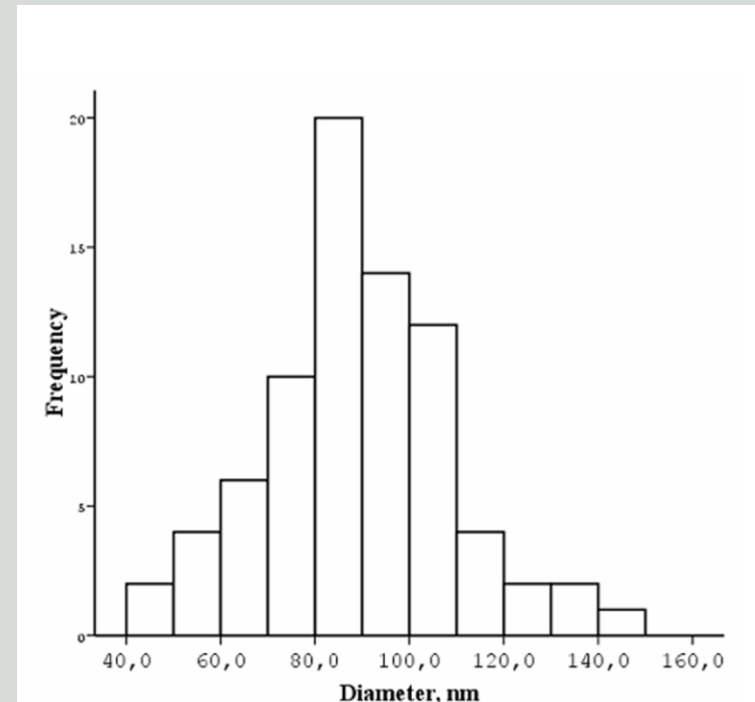
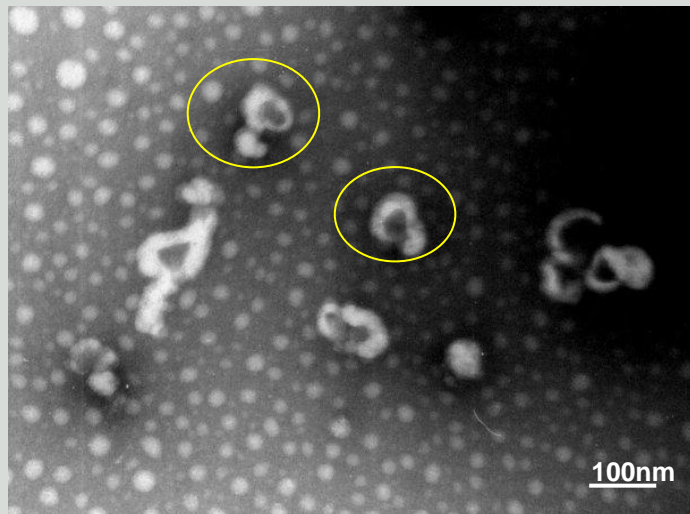


Χωρίς συνουκλείνη



Με συνουκλείνη

ΕΚΚΡΙΣΗ «ΤΟΞΙΚΩΝ» ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΜΕΣΩ ΕΞΩΣΩΜΑΤΩΝ

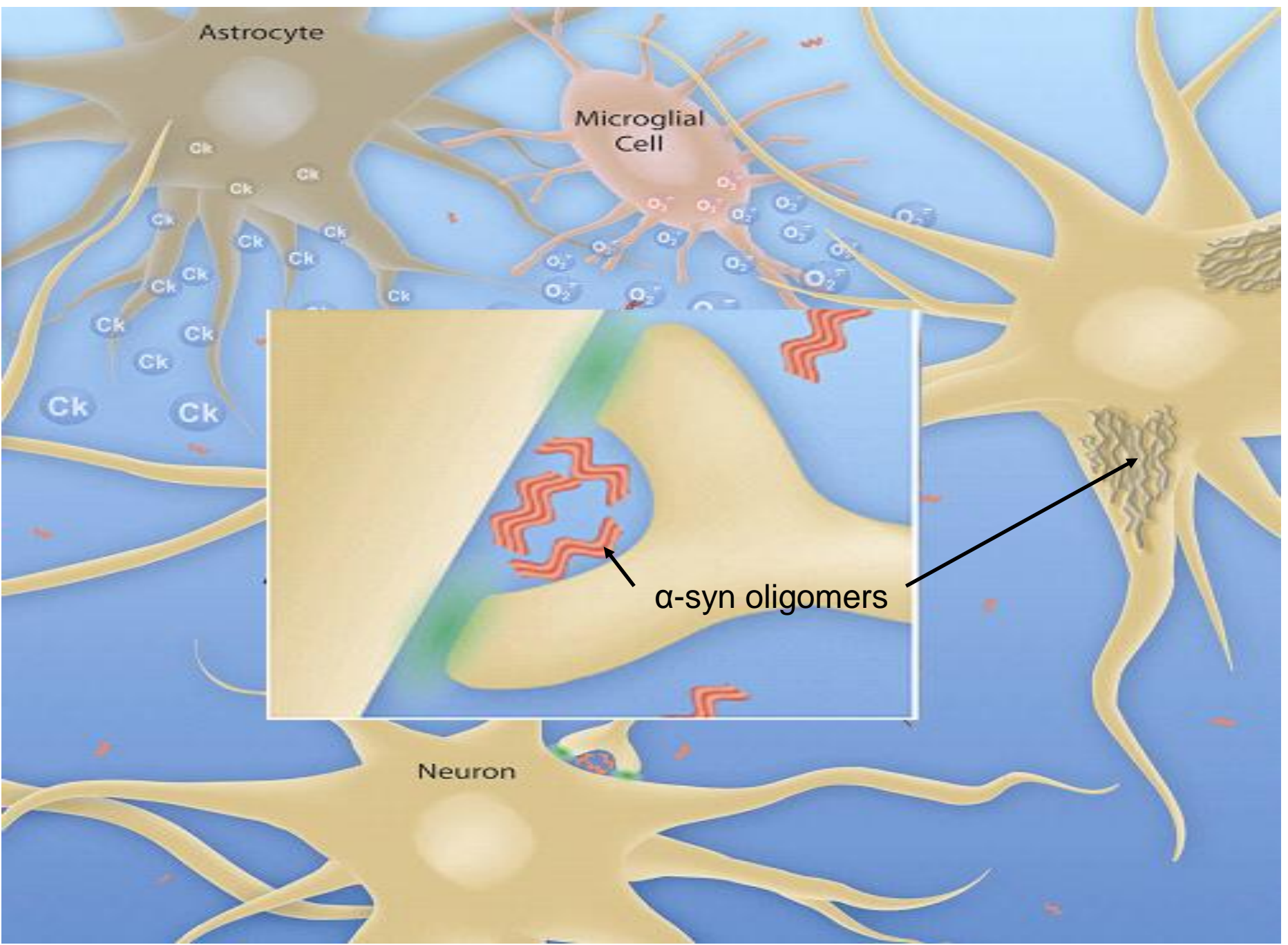


Astrocyte

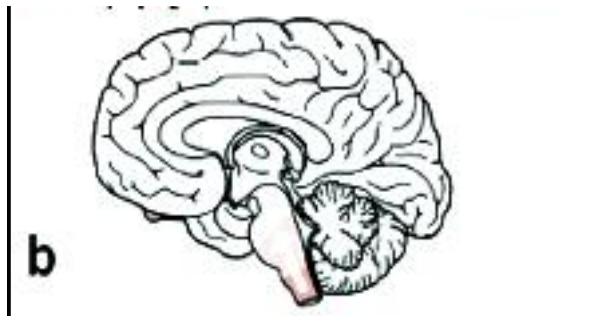
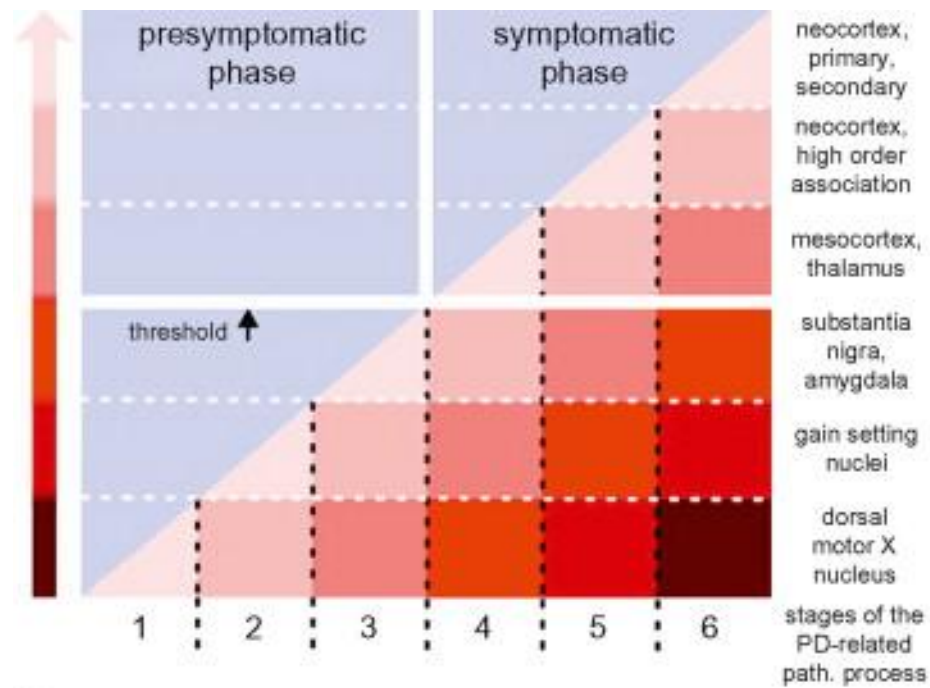
Microglial Cell

Neuron

α -syn oligomers



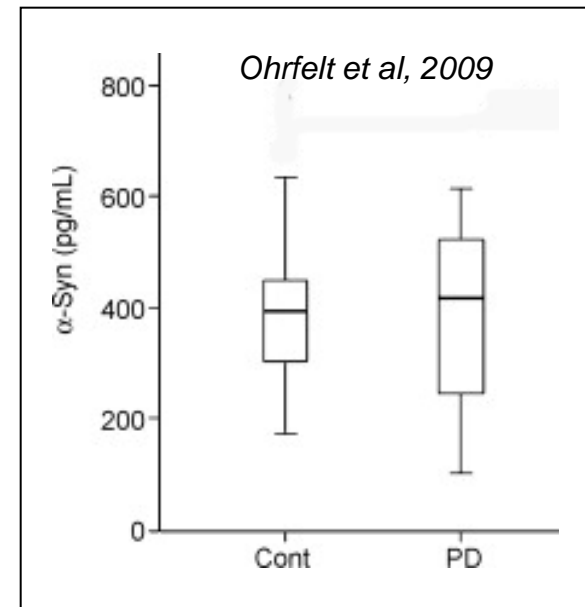
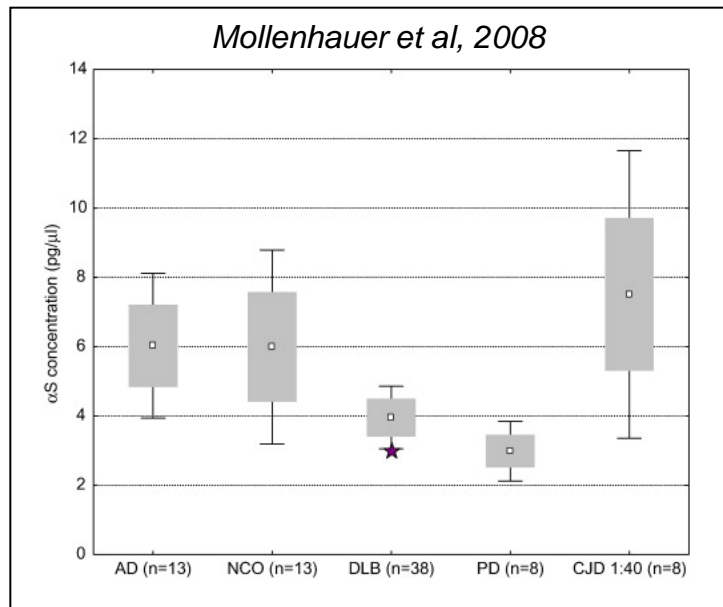
«ΕΞΑΠΛΩΣΗ» ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ (Braak staging)



Χρήση της α-συνουκλεΐνης ως βιοδείκτη για την ΝΠ

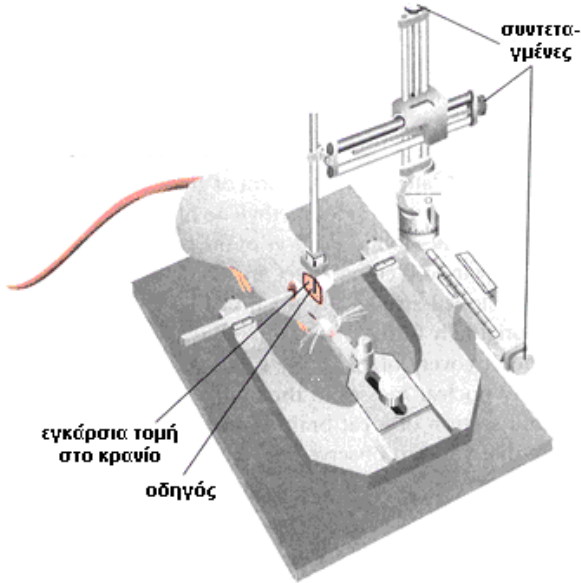
Δημοσίευση	Βιολογικό υγρό	Επίπεδα α-συνουκλεΐνης ng/ml	Αξιόπιστος βιοδείκτης;
Borghini et al, 2000	ENY	(CTL, 10) vs (PD, 15): NS	×
El Agnaf et al, 2003	ENY/πλάσμα	(CTL, 4) vs (PD, 4)	-
El Agnaf et al, 2006	ENY/πλάσμα	14,8% of CTL, 34 vs 52% of PD, 34	×
Tokuda et al, 2006	ENY	36.3 (CTL, 38) vs 18.2 (PD, 33)	✓
Fjorback et al, 2007	πλάσμα	5.4 (CTL, 44)	×
Mollenhauer et al, 2008	ENY	6.0 (CTL, 13) vs 3.0 (PD, 8)	✓
van Geel et al, 2008	ENY	25 (CTL, 31)	×
Ohrfelt et al, 2009	ENY	0.40 (CTL, 55) vs 0.42 (PD, 15)	×

✓: αξιόπιστος βιοδείκτης, ×: μη αξιόπιστος βιοδείκτης, -: δεν έγινε σύγκριση

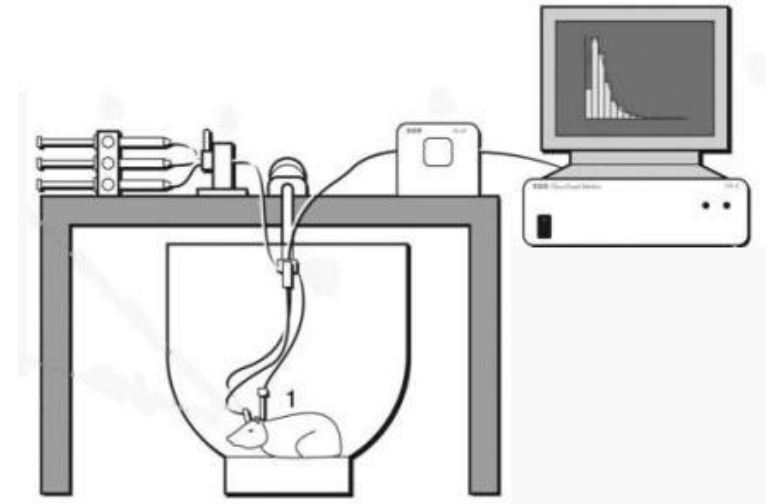


Μέτρηση της εξωκυττάριας α-συνουκλεΐνης με in vivo μικρο-διαπίδυση και με νέα υπερ-ευαίσθητη ELISA

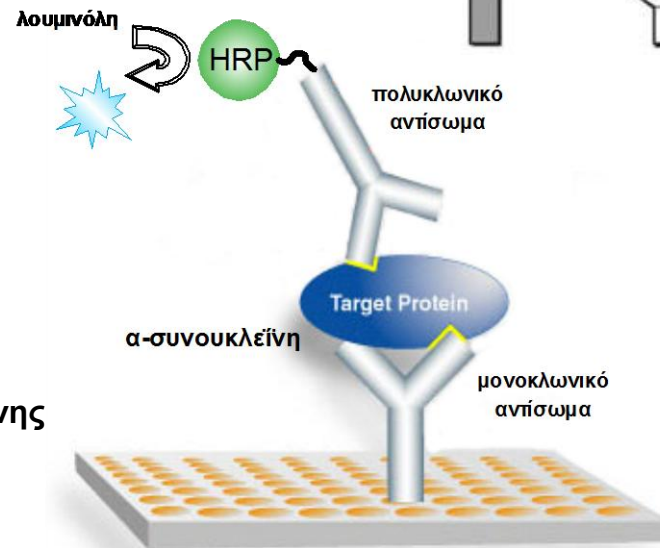
1. Στερεοταξική εμφύτευση οδηγού



2. Μικρο-διαπίδυση



3. Μέτρηση επιπέδων εκκρινόμενης α-συνουκλεΐνης με ELISA



Μέτρηση της εξωκυττάριας α-συνουκλεΐνης με in vivo μικρο-διαπίδυση

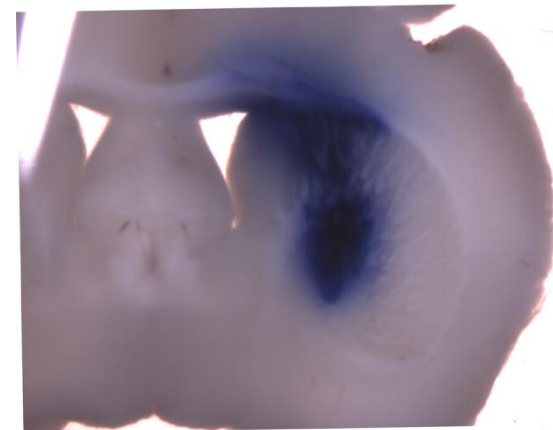
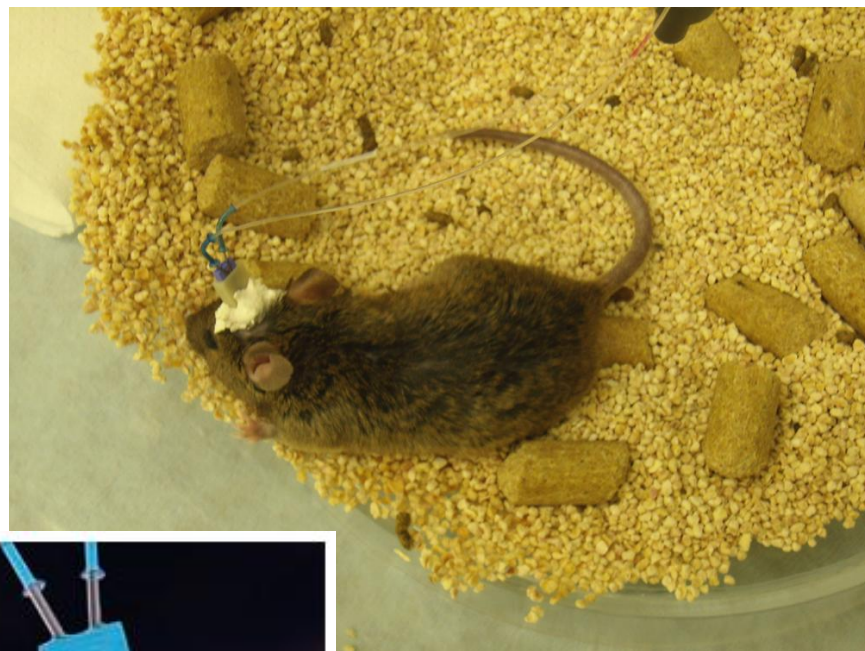
είσοδος

έξοδος



μεταλλικό τμήμα

μεμβράνη μικροδιάλυσης



Χρηματοδότηση.

