

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM NEUROLÓGIAI KLINIKÁJA 125. KEREKASZTALA Neurodegeneráció, mint a neurológia egyik alapkérdése: terápiás megfontolások



A Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája 125. alkalommal szervezte meg az 1993. szeptemberében indult „Neurológiai Kerekasztal” című továbbképző konferenciáját.

A rendezvény tárgya a neurológia egyik legégettebb kérdésének: a neurodegeneráció mechanizmusának és a neuroprotekciónak lehetőségeinek áttekintése volt. A PET, receptor-specifikus SPECT, MRI spektroszkópia, illetve funkcionális MRI vizsgálatok alkalmazásával bepillantást nyerhetünk az agyban zajló neurokémiai és pathokémiai folyamatokba.

Ezzel párhuzamosan jelentős előrelépés történt a biomarkerek vizsgálata, illetve a neurogenetika területén. Érthető, hogy egy komoly szemléletváltásnak vagyunk részesei, hiszen a neurológiai körképek klasszikus morfológiai áttekintése pathokémiai (funkcionális) megközelítés irányába változott.

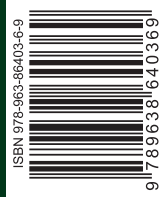
E kiadvány kizárólagosan a Kerekasztalon elhangzott előadások anyagát tartalmazza, amely jó alapul szolgálhat a téma iránt érdeklődő kollégáknak ismereteik bővítéséhez és további irodalmi források felkutatásához.

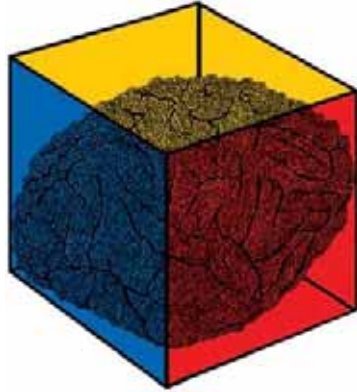
**Dr. Vécsesi László**  
tanszékvezető egyetemi tanár

# Neuro- degeneráció,

mint a neurológia  
egyik alapkérdése:  
terápiás  
megfontolások

**PRESSON**  
KIADÓ KFT.



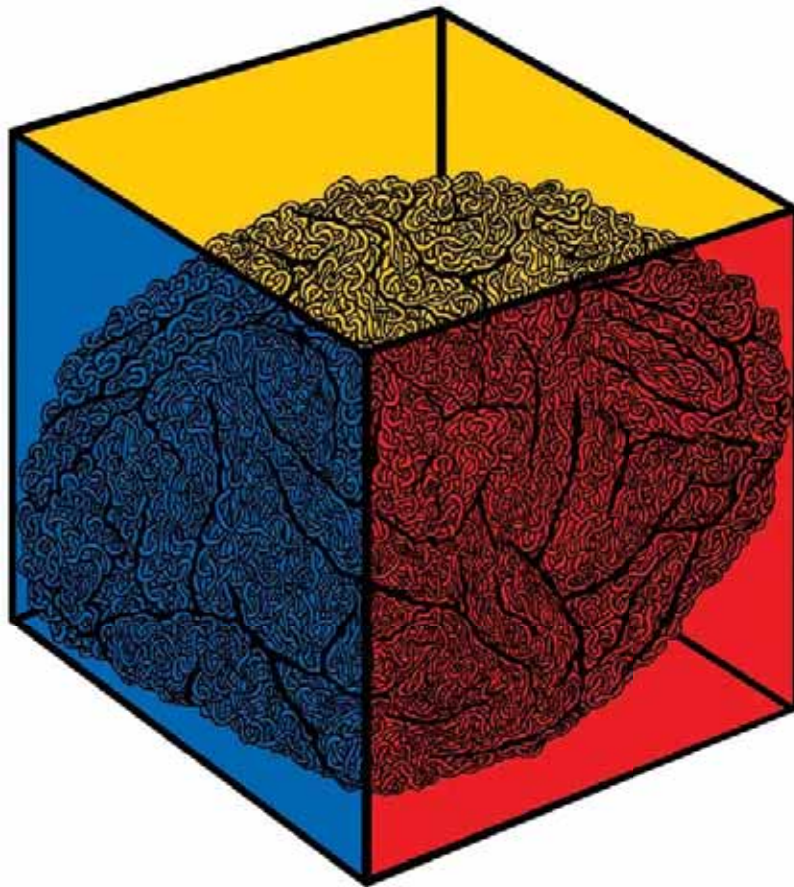


## Neuro- degeneráció,

mint a neurológia  
egyik alapkérdése:  
terápiás  
megfontolások







# Neuro- degeneráció,

mint a neurológia  
egyik alapkérdése:  
terápiás  
megfontolások



SZTE Neurológiai Klinika  
Folyamatos Továbbképző Programja (1993- )

Szeged, 2009.

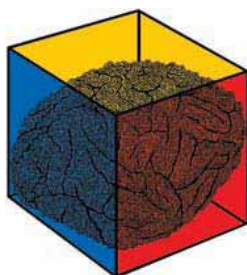
Szerkesztette:  
Dr. Vécsei László

Presscon Kiadó,  
Budapest

Könyvterv:  
Molnár István

© Minden jog fenntartva

ISBN 978-963-86403-6-9



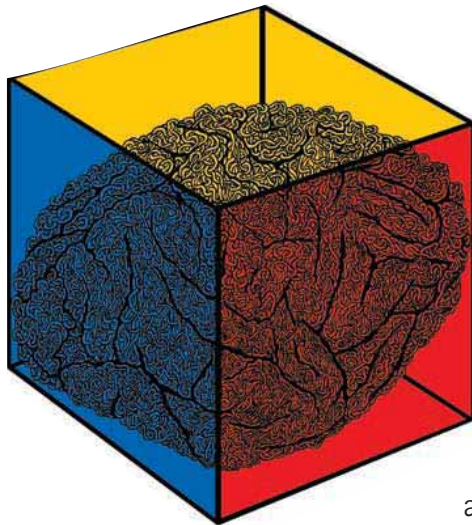
Szerzők:  
Vécsei László

Annus János Kristóf  
Bencsik Krisztina  
Décsi Livia  
Dibó György  
Engelhardt József  
Fejes Annamária  
Gárdián Gabriella  
Kincses Zsigmond Tamás  
Klivényi Péter  
Losonczy Erika  
Párdutz Árpád  
Plangár Imola  
Rajda Cecília  
Rákóczi Károly  
Sas Katalin  
Szok Délia  
Sztrihá László  
Tajti János  
Ungureán Aurélia  
Vámos Enikő  
Varga Edina Tímea  
Végh Rita  
Zádori Dénes

*A PressCon Kiadó a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája által szervezett 125. Kerekasztal rendezvényen elhangzott előadások eredeti diáit közli, az előadások szövegeinek helyesírása nem minden esetben követi a Magyar Tudományos Akadémia Helyesírási Bizottsága által készített „A magyar helyesírás szabályai” 11. kiadásának szabályait.*

<b>Előszó</b> .....	7
Vécsei László	
<b>Migrén és neurodegeneráció</b> .....	9
Párdutz Árpád, Vámos Enik , Fejes Annamária, Tajti János, Ungureán Aurélia, Szok Délia, Vécsei László	
<b>Neurodegeneráció cerebrovascularis kórképekben, Alzheimer-kórban és vascularis demenciában</b> .....	15
Sas Katalin, Sztriha László, Dézsi Livia, Végh Rita, Vécsei László	
<b>Az epilepszia, mint neurodegeneratív betegség</b> .....	35
Szok Délia, Annus János Kristóf, Sztriha László, Párdutz Árpád, Sas Katalin, Varga Edina Tímea, Vécsei László	
<b>Neurodegeneráció Parkinson-kórban</b> .....	43
Klivényi Péter, Dibó György, Gárdián Gabriella, Dézsi Livia, Rákóczi Károly, Zádori Dénes, Plangár Imola, Vécsei László	
<b>Neurodegeneráció sclerosis multiplexben</b> .....	47
Bencsik Krisztina, Rajda Cecília, Losonczy Erika, Vécsei László	
<b>Neurodegeneráció Huntington-kórban</b> .....	55
Gárdián Gabriella, Klivényi Péter, Kincses Zsigmond Tamás, Vécsei László	
<b>Neurodegeneráció neuromuscularis betegségekben</b> .....	61
Dézsi Livia, Engelhardt József, Annus János Kristóf, Varga Edina Tímea, Vécsei László	





A Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája 125. alkalommal szervezte meg az 1993 szeptemberében indult „Neurológiai Kerekasztal” című továbbképző konferenciáját.

A rendezvény tárgya

a neurológia egyik leglényegesebb

kérdésének: a neurodegeneráció

mechanizmusának és a neuroprotekciónak

lehetőségeinek áttekintése volt. A PET, receptorspecifikus SPECT, MRI spektroszkópia, illetve funkcionális MRI vizsgálatok alkalmazásával bepillantást nyerhetünk az agyban zajló neurokémiai és pathokémiai folyamatokba. Ezzel párhuzamosan jelentős előrelépés történt a biomarkerek vizsgálata, illetve a neurogenetika területén. Érthető, hogy egy komoly szemléletváltásnak vagyunk részesei, hiszen a neurológiai kórképek klasszikus morfológiai áttekintése pathokémiai (funkcionális) megközelítés irányába változott. E kiadvány kizárólagosan a Kerekasztalon elhangzott előadások anyagát tartalmazza, amely jó alapul szolgálhat a téma iránt érdeklődő kollégáknak ismereteik bővítéséhez és további irodalmi források felkutatásához.

Szeged, 2009. április 25.

**Dr. Vécsei László**

tanszékvezető egyetemi tanár





# Migrén és neuro- degeneráció

PÁRDUTZ ÁRPÁD, VÁMOS ENIKŐ,  
FEJES ANNAMÁRIA, TAJTI JÁNOS,  
UNGUREÁN AURÉLIA, SZOK DÉLIA,  
VÉCSEI LÁSZLÓ

## Neurodegeneráció

- ✓ **Progresszív** neuronális **funkció** vagy **struktúravesztés**, mely **sejthalállal** is jár
- ✓ A **migrén** genetikailag determinálnak tűnő neurológiai betegség, melyet ismétlődő, jellegzetes fejfájásos rohamok jellemeznek
- Progresszív betegség?
- Funkcióvesztés?
- Struktúravesztés, sejthalál?
- Az eddig ismert pathomechanizmusban vannak-e olyan elemek, melyek neurodegenerációra jellemzőek?

## Progresszív betegség-e a migrén?



- életkorral általában javul
- nem rövidíti meg az életet



- ritkán krónikussá válik (rohamfrekvencia ↑, obesitas, coffein, gyógyszerabúszus, egyéb fájdalom sy)

- centrális szenzitizáció
- PAG változásai
- agyi laesiók

„Migraine does not inexorably progress like the neurodegenerative diseases.”

Bigal M, Lipton R. Clinical course in migraine, Neurology 2008;71:848–855

## Funkcióvesztés van-e a migrénben?



- Neurológiai status negatív
- Intellektus megtartott



- Subklinikus ataxia
- Habitáció zavara

- Ca<sup>++</sup> csatorna változás
- Csökkent preaktiváció ill. gátlás (zavart monoamin szabályozás)

Nem szükségszerűen progresszív

- Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function: a life-course study. Neurology. 2002 59(6):904-8.
- Sándor PS, Mascia A, Seidel L, de Pasqua V, Schoenen J Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: a three-dimensional analysis of reaching movements. Ann Neurol. 2001 May;49(5):668-72.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine Neurobiol Learn Mem. 2008

## Struktúravesztés, sejthalál?



→ Legtöbb migrénesnél nem igazolható morfológiai károsodás



→ Fehérállományi laesiók (össességében csak az aurás migrénnél posterior területen migrénben)

- Hemodinamikai változás?
- Alvadási zavar?
- Dehydratio?
- Mediátorok, gyulladás?

Progresszió?

Kruit MC et al., Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004;291(4):427-34.

## Migrénben lezajló változások

- **Dura: vasodilatatio, gyulladás, oedema, nociceptor aktiváció**
- **Perifériás szenzitizáció**
- **Centrális szenzitizáció**
- **Agytörzsi magvak aktivációja (migrén generátorok)**
- **Energia deficit**
- **Cortical spreading depression**



Kapcsolhatók-e ezek a neurodegenerációhoz?

## Duralis nociceptorok aktiválódása

Fejfájás alatt „neurogén gyulladás”  
plasma extravasatio és transzmitterfelszabadulás  
(CGRP, SP) zajlik a durában

## Perifériás és centrális szenzitizáció

**Perifériás szenzitizáció:**  
primer afferensek megemelkedett  
aktivitása változatlan  
stimuláció alatt – lokális ok



lüktető fejfájás,  
a fájdalom rosszabbodása  
köhögéskor, munkavégzéskor

A rohamok alatt a trigeminalis  
regióban allodynia alakul ki, mely  
**centralis szenzitizáció** eredménye



↑ receptív mező,  
↑ spontán tüzelés,  
más stimulusra jelentkező tüzelés,  
mely korábban nem jelentkezett

NO, PO<sub>4</sub> c-J N-terminal kinase ↑  
Morfológiai változások?

- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Baiwa ZH An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2000 May;47(5):614-24.
- Gao YR, Ji RR, Activation of JNK pathway in persistent pain Neurosci Lett. 2008 Jun 6;437

## Migrén generátorok

Az agytörzs bizonyos magjai (PAG, LC) a fejfájás ellenoldalán aktiválódnak roham alatt és után

Megváltozott vas homeostasis a PAG-ban  
Morfológiai változás?

## Energiadeficit migrénben?

- Csökkent Mg tartalom és ATP turnover
- Agyi lactat  $\uparrow$  interictalisan aurás migrénben
- Complex I, IV és citrát-szintáz funkciósökkenése threycytában
- plasma lactat és pyruvat  $\uparrow$
- Riboflavin és CoQ10 hatásosnak tűnik

Sejtkárosodás?

Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Med* 1995; 1: 658-660.

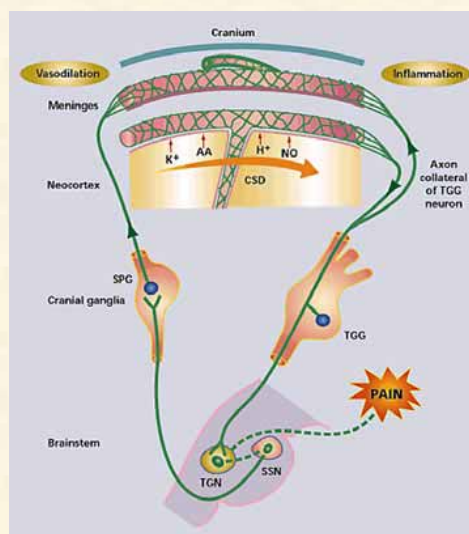
## Cortical spreading depression (CSD)

- Neuronális és glia depolarisatio, mely corticalis terjedést mutat – vasodilatációt okozhat
- A CSD képes kísérletes körülmények között a trigeminovascularis rendszer aktiválására

iNOS, LDH, HIF $\alpha$   $\uparrow$   
malonát toxicitás  $\downarrow$



Neurovascularis szabályozás zavara:  
hippocampus laesio?



- Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7: 359–390, 1944.
- Dalkara N, Zervas T, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci*. 2006 May;27 Suppl 2:S86–90. Review.
- Viggiano E, Ferrara D, Izzo G, Viggiano A, Minucci S, Monda M, De Luca B. Cortical spreading depression induces the expression of iNOS, HIF-1 $\alpha$ , and LDH-A. *Neuroscience*. 2008 Apr 22;153

## Összefoglalás


- Eddigi klinikai és kutatási ismereteink alapján nem bizonyítható a migrén neurodegeneratív jellege
- Az eddig ismert pathomechanizmus egyes elemei felvethetik a neurodegeneráció lehetőségét



≠

?





# Neurodegeneráció cerebrovascularis kórképekben, Alzheimer-kórban és vascularis demenciában

SAS KATALIN, SZTRIHA LÁSZLÓ, DÉZSI LÍVIA, VÉGH RITA, VÉCSEI LÁSZLÓ

## Neurodegeneráció fogalma

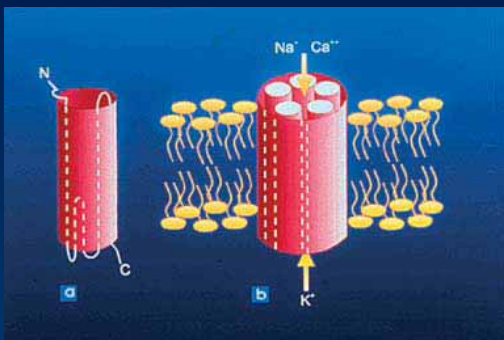
A sejtek lassú pusztulása a sejten belüli aktiválódó különböző anyagcsere-folyamatok (szignál-utak) következtében

### Legfontosabb mechanizmusok:

- Excitotoxicitás
- Mitokondriális diszfunkció
- IC.  $Ca^{++}$  felszaporodás egyéb okból
- Apoptosis
- Oxidatív stressz
- Gyulladás
- „Protein misfolding” – proteasoma diszfunkció
- Endoplazmas reticulum stressz

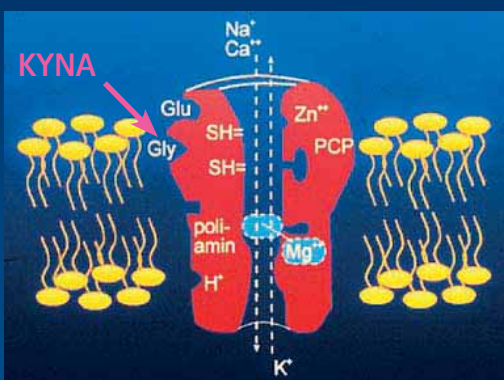


## Glutamát (NMDA) excitotoxicitás

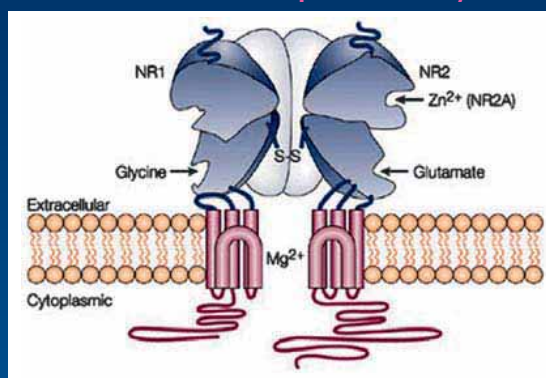


### Glu. rec-ok fiziológiai szerepe:

- Szinaptikus plaszticitás (LTP – emlékezés, tanulás)
- IR fejlődése, szinaptogenezis
- Mozgás
- Érzékelés – sensorium
- Fájdalom



### Excitotoxicitás koncepció – Olney



## Neurodegeneratív betegségek – „lassú excitotoxicitás”

- Sejt energiatermelése valamely okból károsodik
- Hosszan tartó, folyamatos kismértékű Glu felszabadulás
- Post-szin. membrán enyhe depol-ja
- Mg<sup>2+</sup> ion elmozdul, az ion csatorna megnyílása
- ic. Ca<sup>2+</sup> felszaporodás
- SEJTHALÁL

### Excitotoxicitás

- excesszív glutamátfelszabadulás
- glutamátfelszabadulás a már károsodott neuronokból
- a glutamáttranszport defektusa
- a glutamáttranszport megfordulása



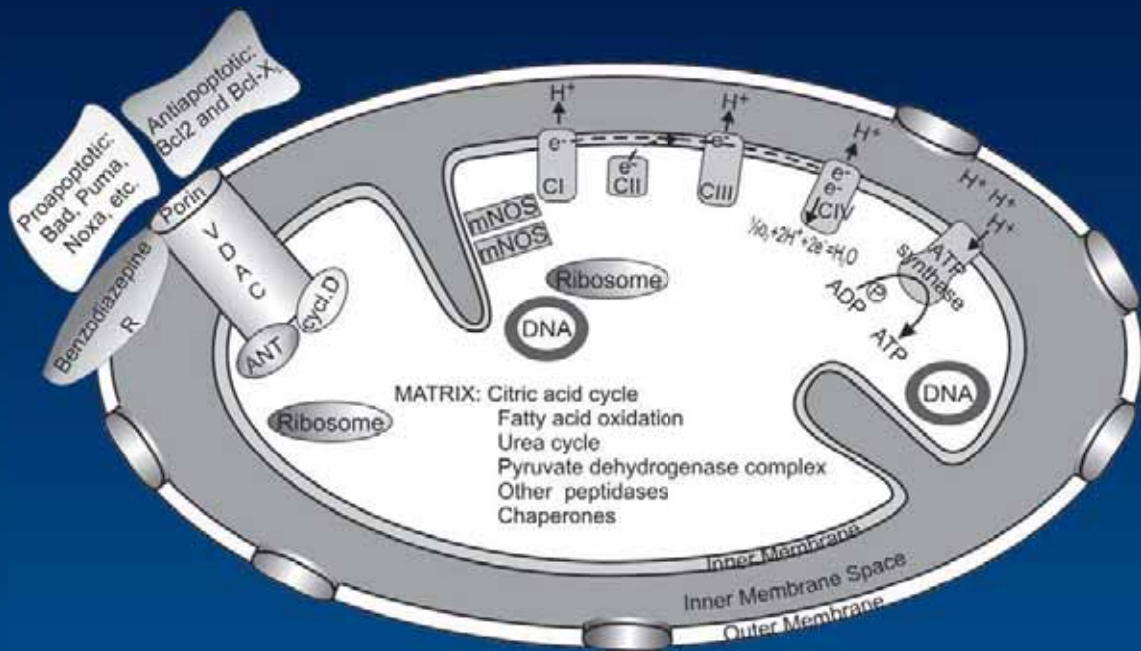
SEJTHALÁL

### Metabolikus stressz

- a mitokondriumok exogén toxikus károsodása
- az öregedés hatása a mitokondriumokra
- az intracelluláris Ca<sup>++</sup> felszaporodása
- a mitokondriumok genetikus abnormalitása

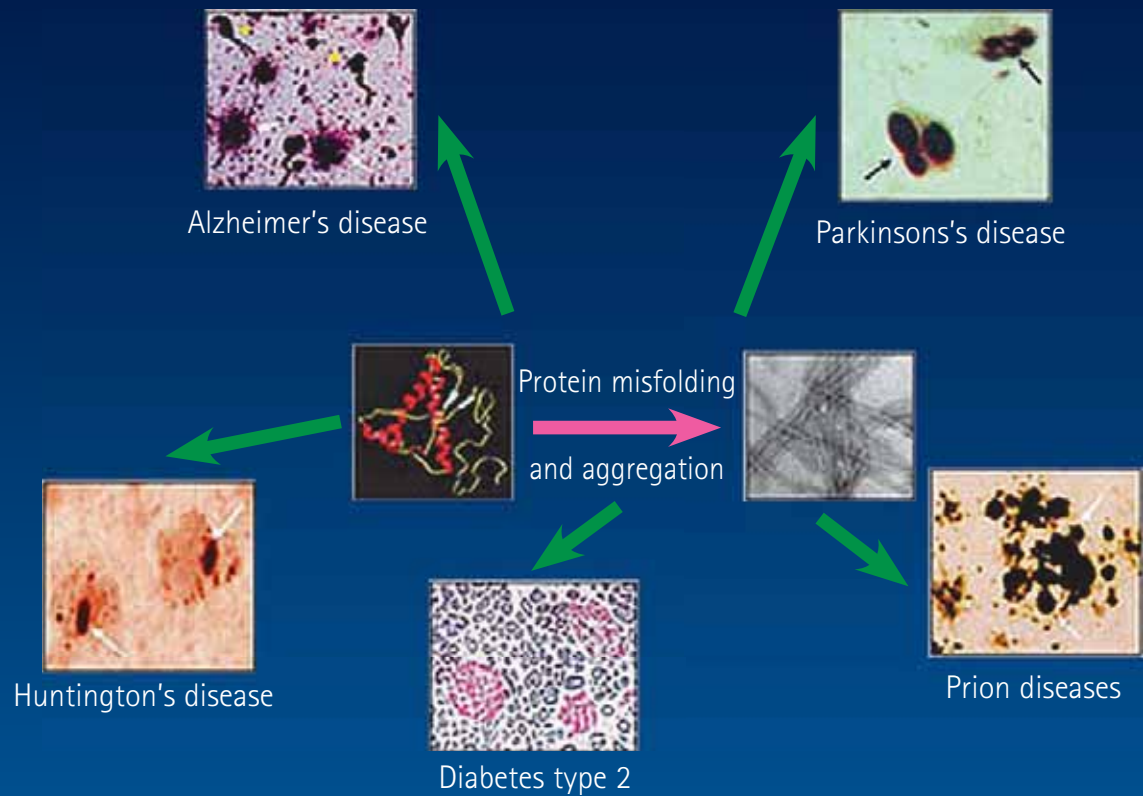
Az extraszinaptikus NMDA R-k aktivációja toxikusabb, mint a szinaptikus elhelyezkedésűeké (mitokondriális Ca<sup>++</sup> felszaporodás, antiapoptotikus szignálutak aktiválódásának a hiánya)

## Mitokondrium



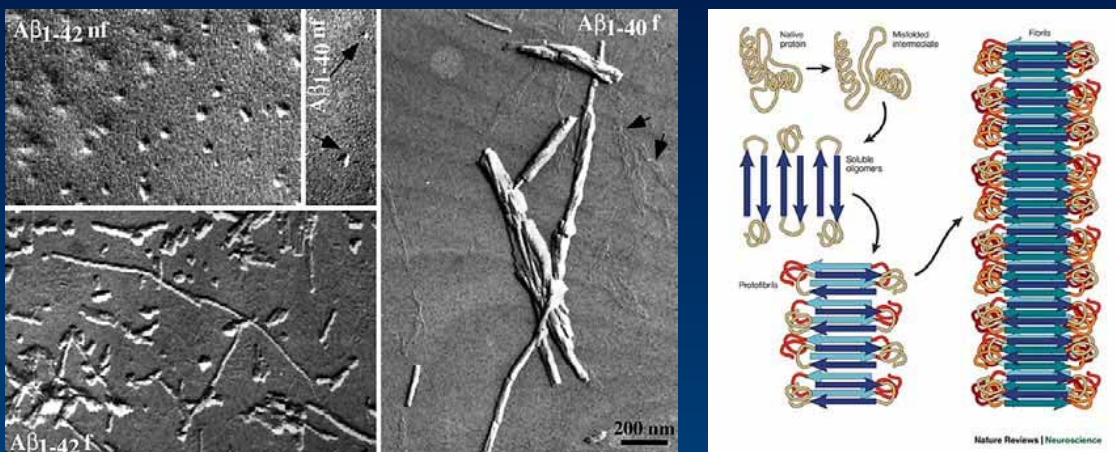
Sas et al., J Neurol Sci. 257:221-239, 2007

## Sejt fehérje anyagcsere zavar – kóros fehérjék



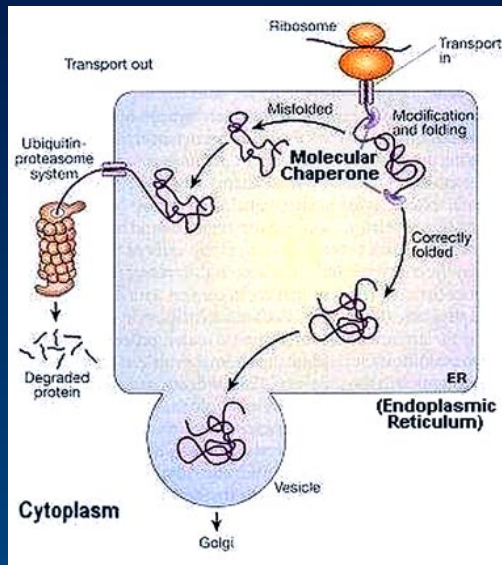
## „Protein misfolding” – a proteinek toxikus hatásai

- A fehérje megváltozott funkciója (gain és loss of function)
- Toxikus oligomerek képződése
- Mitokondriális diszfunkció
- Transzkripció megváltozása
- Excitotoxicitás
- Axonális transzport zavar
- Sejt protein homeosztázis zavar (Proteasoma diszf és ERS)



A legtoxikusabb protein forma a solubilis – monomer, ill. oligomer, kevésbé a protofibrillaris forma, a legkevésbé az insolubilis aggregátum.

## Endoplasmic reticulum stressz



### ERS:

ER zavart működése, ami apoptosist indukálhat.

### Kiváltója:

- ER  $\text{Ca}^{2+}$  depléciója
- Toxikus aggregátumok
- Olyan fehérje mutáció, melyet nem tud processzálni

### ER funkciója:

- Fehérje processzálas
- $\text{Ca}^{2+}$  raktározás
- Sejt szignalizáció

## Ubiquitin–proteasoma rendszer

### UPS:

Pontosan szabályozott proteolitikus enzimkomplex, mely alapvető fontosságú a sejt működése szempontjából. Az UPS bontja a normál, ill. mutáns- és abnormális fehérjék nagyobb részét.

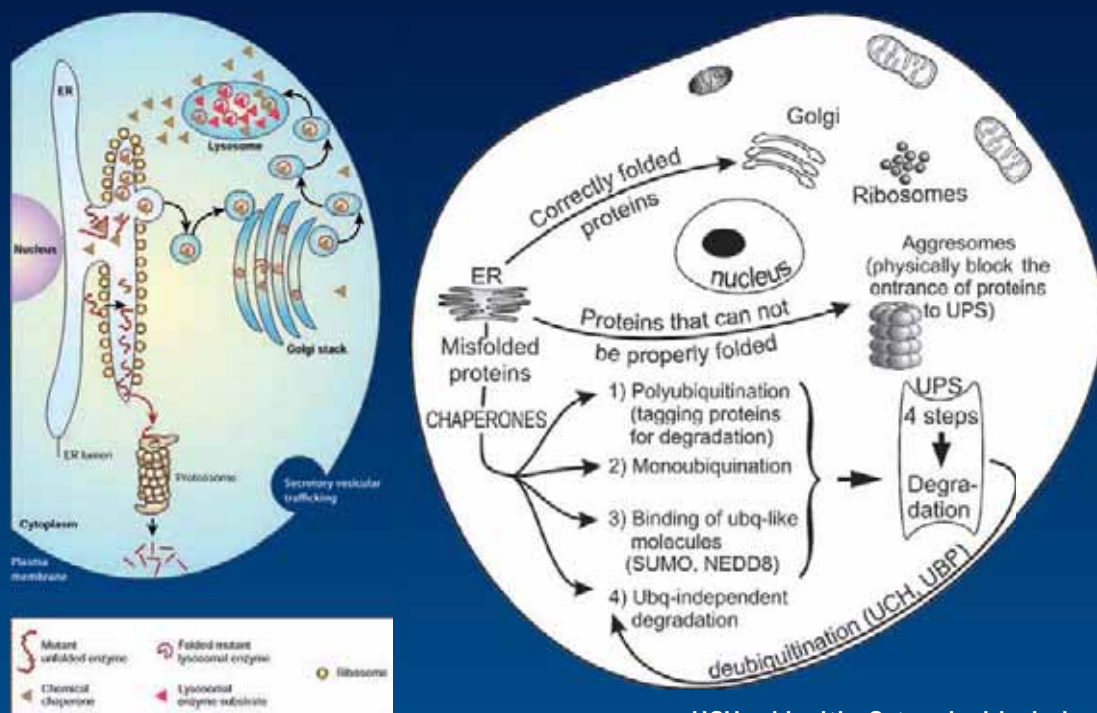
### Funkciója:

- Protein forgalom – szállítás, degradálás
- Szignalizáció (pl. protoonkogének, Bax stb.) – tumor növekedés
- Sejtciklus szabályozás
- DNS repair
- Apoptosis
- Na csatorna funkció
- Immun- és gyulladásos folyamatok szabályozása

### UPS diszfunkció:

Neurodegeneratív betegségek, malignomák, autoimmun betegségek. Stroke?

## Ubiquitin-proteasoma rendszer



UCH: ubiquitin C-terminal hydrolase  
 UBP: ubiquitin-specifikus proteáz

Sas et al, J Neurol Sci. 257:221-239, 2007

## Ubiquitin-proteasoma rendszer

Az UPS-ben történő degradációhoz a legtöbb proteint meg kell „jelölni”, ubiquitinálni.

### Ubiquitináció:

3 féle ligáz végzi. Parkin: E3 ligáz – mutációja FPD

### Desubiquitináció:

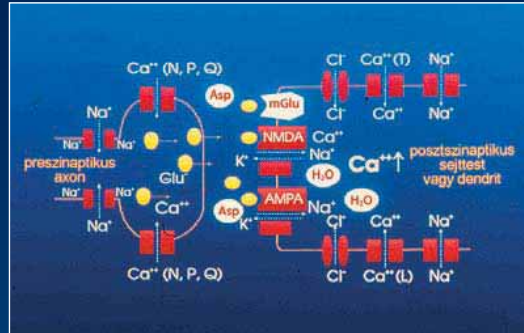
- UCH (Ubq. C-terminál hidroláz) – UCH-1 mutáció – PD
- UBP (Ubq. spec. hidroláz)

## Neurodegeneráció – stroke

### Agyi ischemia – glutamát receptor hyperaktivitás

#### Ischaemia – Glu felszabadulás:

- A posztzin. membrán anoxiás depol.
- AMPA R aktiváció, NMDA R Mg<sup>++</sup> blokádjá megszűnik, aktiválódik
- Megnyílnak a R-k ionsatornái: Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> áramlik be, K<sup>+</sup> jut ki, egyes csatornákon Cl<sup>-</sup> és addicionális Na<sup>+</sup> influx történik

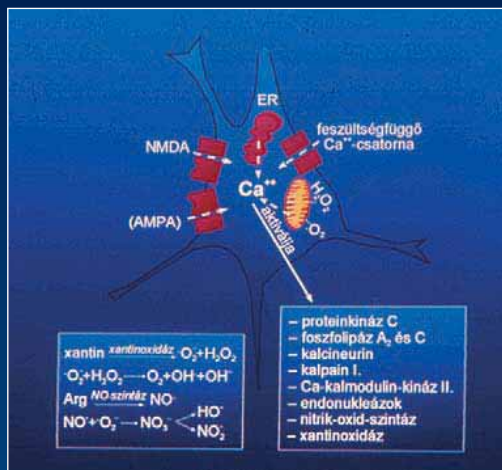


- Akut neuronális duzzadáshoz (IC. oedema), a neuronok ruptúrájához
- Az IC. Ca<sup>++</sup> felgyülemzése következtében késői neuronális dezintegrációhoz, *apoptózishoz* (penumbrában)

Ezek a víz- és ion eltolódások alapvetően kétféle eseményhez vezetnek a posztzin. sejtben:

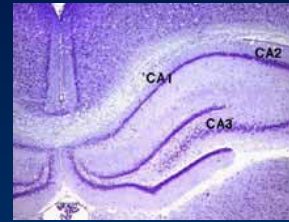
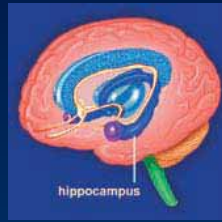
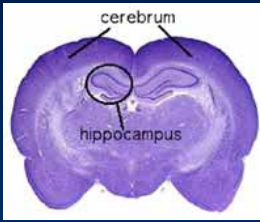


### Agyi ischemia – IC. Ca<sup>2+</sup> felszaporodás

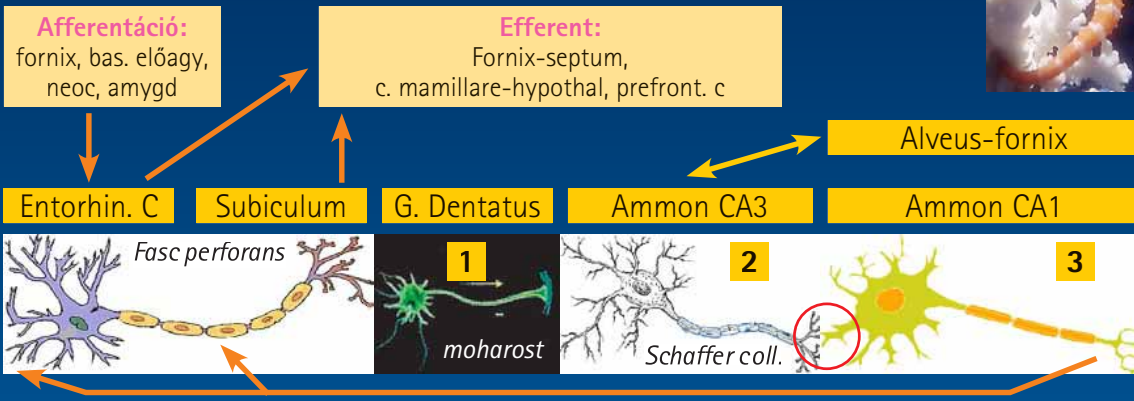


- Lipolízis
- Proteolízis
- DNS fragmentáció
- NOS aktiválódás
- Korai génexpresszió
- MM9 aktiválódás – VAG zavar, vazogén oedema
- Microglia aktiválódás – gyulladós molekulák expressziója
- Fvs invázió – „no-reflow”
- Szimpatikus IR aktiválódás
- HPA tengely aktiválódás

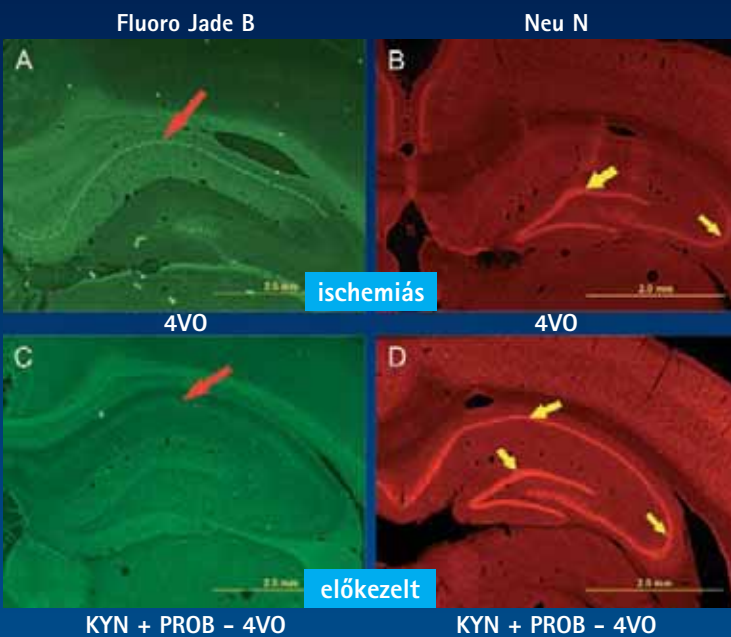
# Hippocampus



Az NMDA receptorok legnagyobb sűrűségben a CA1 areában találhatók  
 Jól karakterizált glutamaterg kapcsolatok  
 Hosszantartó potenciáció (LTP)



## KYN hatása a hippocampális sejtekre az ischemia indukció előtt és után adva



**A: 4VO**  
**Fluoro Jade B:** súlyos neuronális károsodás a CA1-ben

**B: 4VO**  
 A CA1 area alig jelölődik **Neu N**-nel (élő sejtek hiánya)

**C: Előkezelés**  
 A kezelés csökkentette az ischemia okozta sejtkárosodást a CA1-ben (**Fluoro Jade B**)

**D: Előkezelés**  
**Neu N** immh. – számos jelölődő (élő) sejt a CA1-ben

## rTPA – neurodegeneráció

rTPA- pleiotrop hatásai (neuronalis plaszticitás, sejt migráció, szöveti remodelling) mellett NEUROTOXIKUS hatása is van.

### Kötődik az NMDA és LRP receptorhoz, ezáltal:

1. NMDA rec-t stimulál, IC.  $Ca^{2+}$  nő, az excitotoxikus kaszkádot augmentálja
2. Microgliát aktivál (Glu. szekréció, ROS, cytokine felszab.)

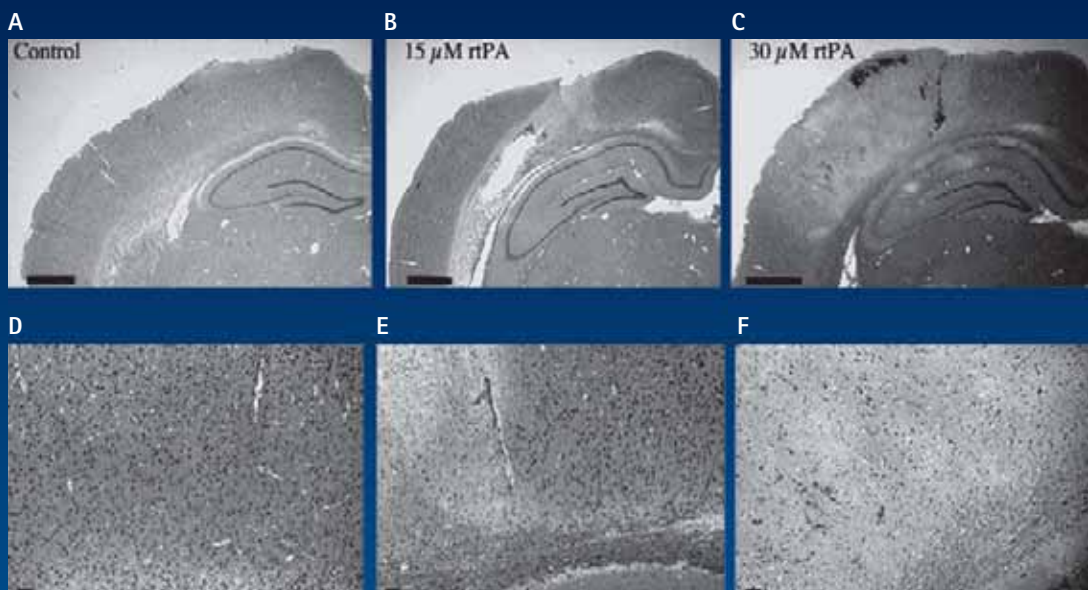
### Klinikailag:

Vazogén oedma, az infarktus vérzéses transzformációja

LRP: Low density lipoprot. rec. related protein 1

## rTPA – neurodegeneráció

3 patkány csoport: kontroll, 15 és 30  $\mu\text{mol/L}$  rTPA – mikrodiálízissel, Evans blue adás, anti-laminin immunhisztokémia

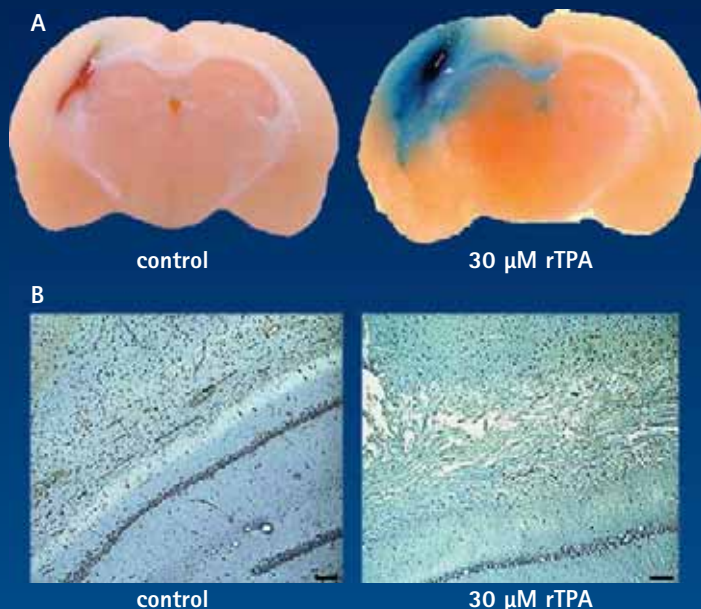


Goto et al., J. Neurotrauma, 2007; 24(4): 745-752.



## rTPA – neurodegeneráció

3 patkány csoport: kontroll, 15 és 30  $\mu\text{mol/L}$  rTPA – mikrodialízissel, Evans blue adás, anti-laminin immunhisztokémia



### Hatásmechanizmus:

1. Microglia aktiváció (Glu szekr., ROS, cytokin)
2. NMDA rec. stimuláció

Goto et al., J. Neurotrauma, 2007; 24(4): 745-752.

## Metabolikus downreguláció

Therápiás hypothermia (28–34 °C)

**Alkalmazhatóság:** szívmegállás után

Kérdéses: stroke betegek?

### Mechanizmus:

- Cerebrális metabolizmust csökkenti
- Glutamát felszabadulást csökkenti
- CBF csökkenés (?)
- ROS gátlás, agyödémát mérsékli
- Gén expresszió megváltoztatása – antiinflammatoros, antiapoptotikus

### Kivitelezése:

- Külső hűtés
- Hideg infúzió
- Endovascularis
- Kémiai anyagokkal

Max: 1–3 óra

Mélysége: 28–34 °C

**Mellékhatás:** bradycardia, hypotensio, hypoK, coagulopathia, thrombocytopenia, szívelégtelenség, pneumonia, pancreatitis

## Metabolikus downreguláció

Ischemiás prekondicionálás / tolerancia

Rövid, sublethális ischemia véd egy ezt hamarosan követő letális insultussal szemben

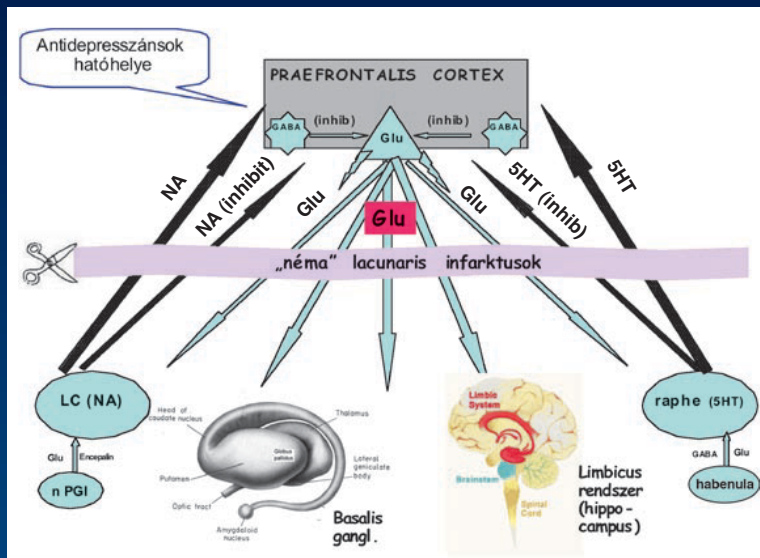
**Kül. paradigmák:** sublet. globális v. fokális ischemia, corticalis SD, chronikus hypoxia, hypothermia, farmakológiai ágensek

2 inzultus közt: 1-24 óra

AMPA/NMDA receptorok downregulálásával az excitotoxicitás gátlása, GABA gátlás fokozása

**Alkalmazás:** cardio-pulm. bypass műtét, szív transzplantáció, agyműtétek  
Kérdés: magas vasc. rizikójú (pl. metabolikus X) betegek?

## A vascularis depresszió patogeneze



### „Vascularis depresszió”:

cortico-subcorticalis pályák károsodása  
– biokémiai eltérések, cytokin felszabadulás

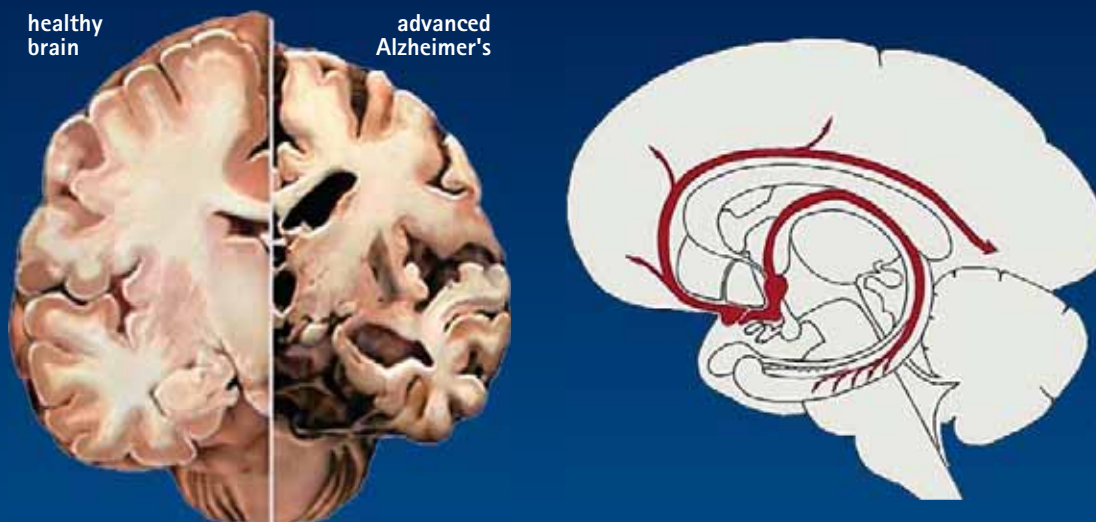
(Spalleta et al., 2006)

### Ischemia:

infl. cytokin felszabadulás: IDO aktiválódás – fokozott QUIN termelődés, fokozott Glu transzmisszió → TRP, SER depléción

(Myint et al., 2007; Müller and Schwarcz, 2007)

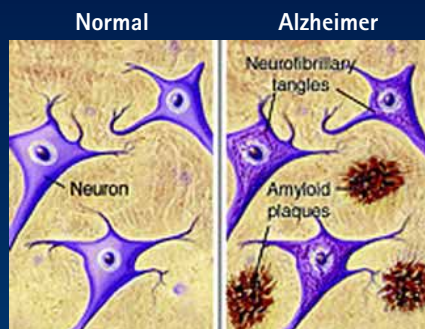
## Neurodegeneráció – demencia



## Alzheimer-kór

### Alzheimer-kór:

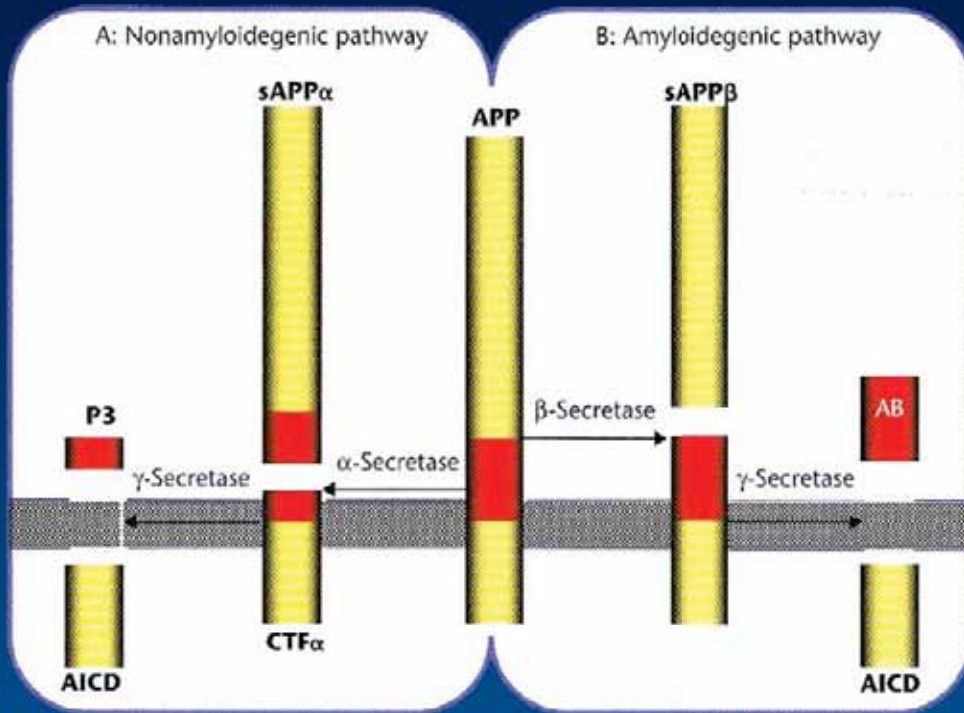
Kétfajta kóros fehérje keletkezése és ennek következtében a kolinerg sejtek pusztulása.



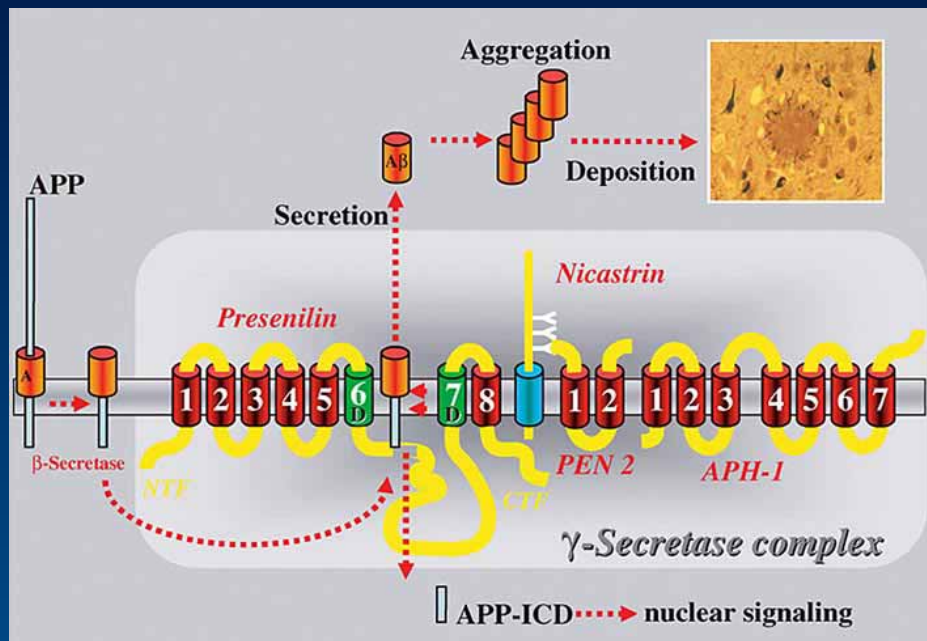
- **Neurofibrillaris fonat** (IC. hyperfoszforilált tau – sejt anyagforgalmában vesz részt),
- **Amyloid béta** – membránprotein, bizonyos tanulási folyamatokban résztvevő transzmembrán fehérje. Vazokonstriktor, érfalkárosító.

Ha prekuzora, az APP kóros helyen hasad, mert nem az élettani alfa, hanem a béta vagy gamma szekretáz hasítja, a kóros 40-42 aminosavat tartalmazó  $A\beta$  jön létre. Ez az idegszövetben a sejtek közötti állományban nagy számban lerakódó szenilis plakk kp eleme.

## Alzheimer-dementia

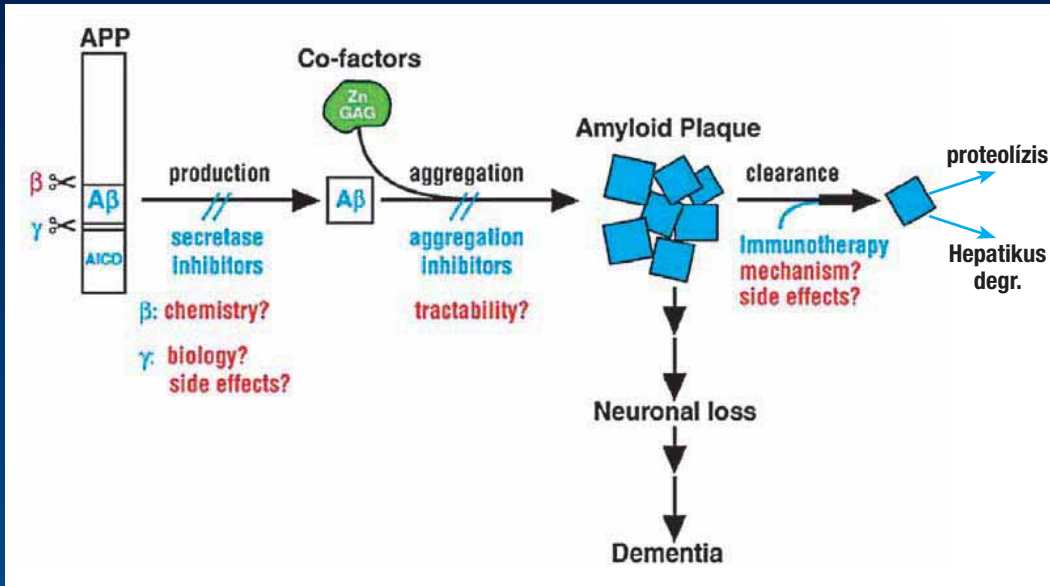


## Gamma-szekretáz komplex

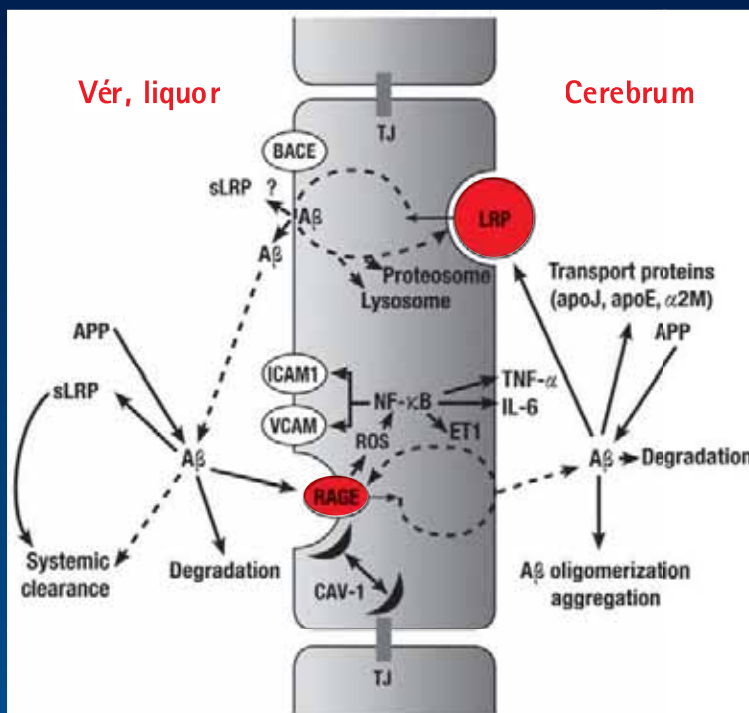


Presenilinben mutáció: FAD

## Amyloid béta aggregációja



## Amyloid béta clearance



### RAGE:

- A $\beta$  influxa az agyba
- Microglia aktiválódás-gyulladás
- Endothelin-1 szekr. CBF csökkenés

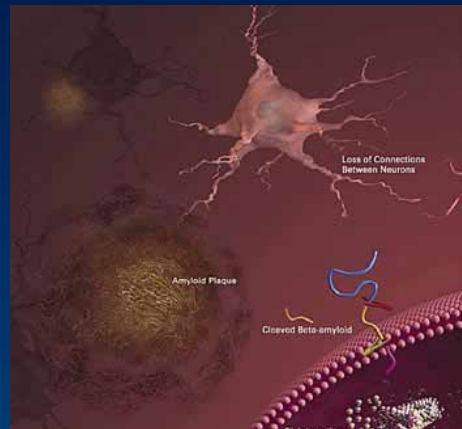
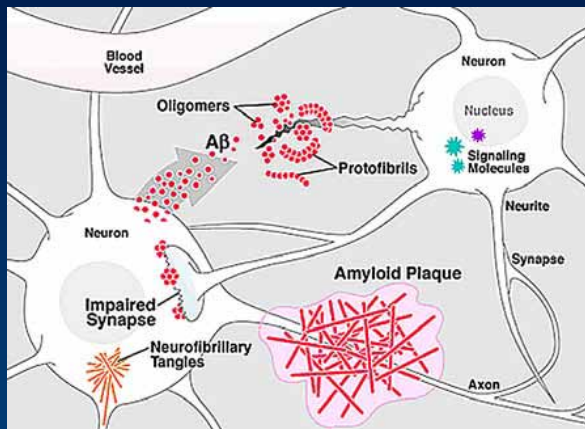
### LRP:

- A $\beta$  influxa az agyba
- A $\beta$  szállítása

**RAGE:** Rec for advanced glycolytic end products

**LRP:** Low density lipoprot. rec. related protein 1

## Amyloid béta hatásai



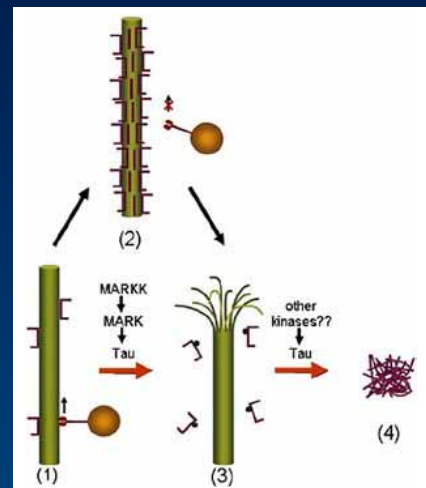
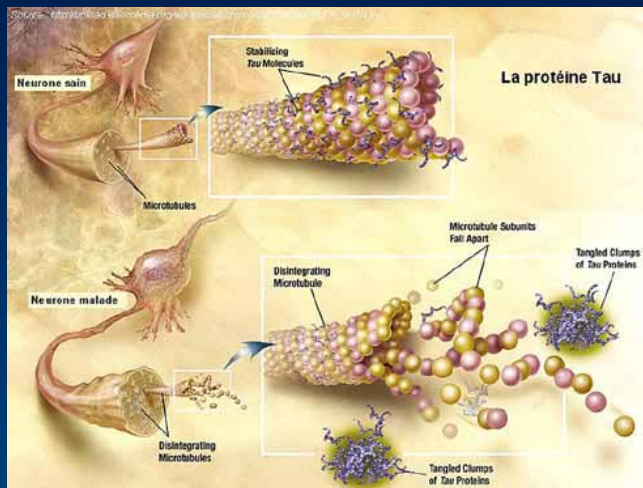
### Kapcsolat a kolinerg és amyloid hipotézis között:

Amyloid  $\beta$  kötődik az  $\alpha 7nACh$  receptorhoz, ami egy iniciális lépés lehet a folyamatban. Ez elősegíti az amyloid  $\beta$  akkumulációját. A kolinerg neuronok szelektíven vulnérábilisek amyloid  $\beta$ -val szemben.

### Szinaptikus toxicitás:

- NMDA rec. expresszió-endocytosis
- LTP
- Basalis szinaptikus aktivitás

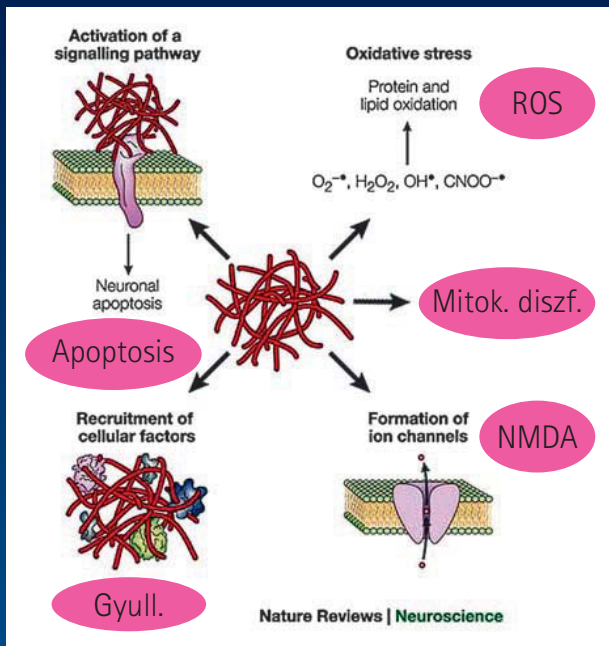
## Tau patológia



### TAU:

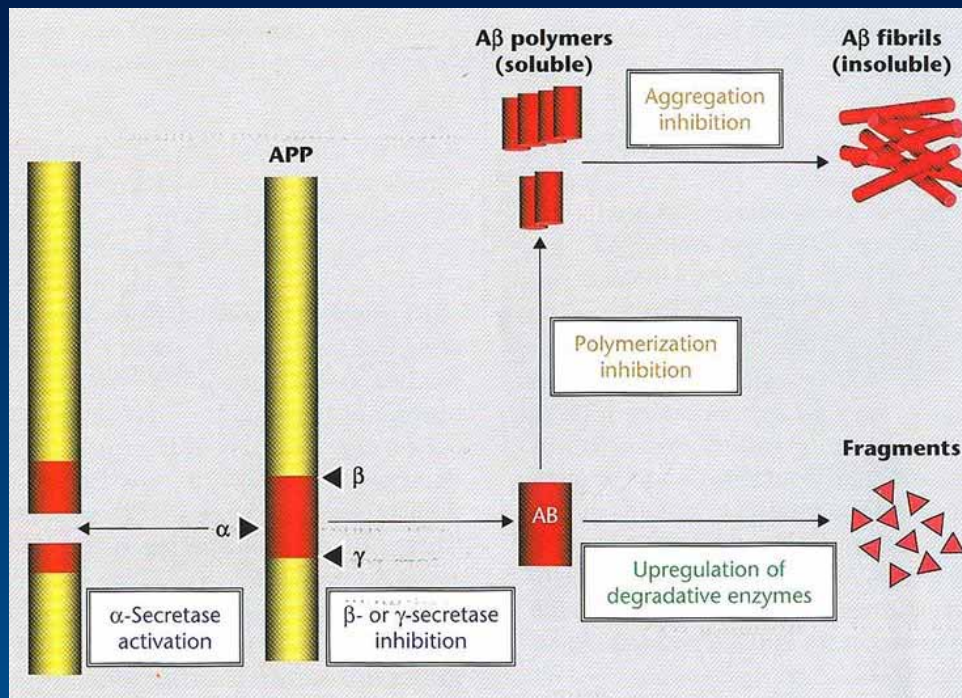
microtubulus asszociált protein, ami ha hyperfoszforilálódik, filamentes, páros helikális struktúrát vesz fel, ami aggregálódik a sejttesben (loss és gain of f.)

## Alzheimer-kór pathológiás folyamatai



- Amyloid béta akk.
- Tau path.
- Axon transzport z
- Inflammatio
- Excitotoxicitás
- ROS
- Mitokondr. diszf.
- Szinapszis vesztés
- Neuron degeneráció

## Therápiás alternatívák



## Therápiás alternatívák

### Kolinészteráz gátlók

#### Tau alapú therápiák:

- Tau foszforilációt gátló – protein kináz gátlók (GSK inhib)
- Tau lebontást fokozók: foszfatáz aktivátorok
- Tau antiaggregációs therápiák
- Tau clearance fokozók: autofágia serkentők, UPS modul (HSP90 inhib.) proteáz aktivátorok
- Tau immuntherápia?
- Microtubulus-stabilizátorok – taxol

## Therápiás alternatívák

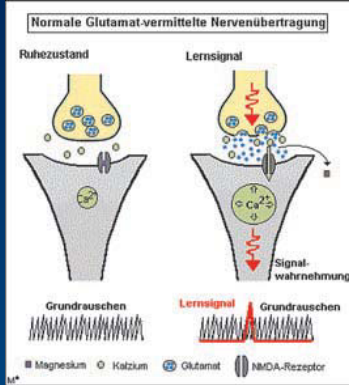
#### Neurodegenerációt csökkentők:

- Growth faktorok, ill. receptoraik befolyásolása
- PPAR-gamma agonista – rosiglitason
- Statin
- NMDA rec. antagonisták (memantin, Neramexán, Dimebon)
- Oxidatív stressz csökkentők
- Cannabinoid rec. modulátorok STB.

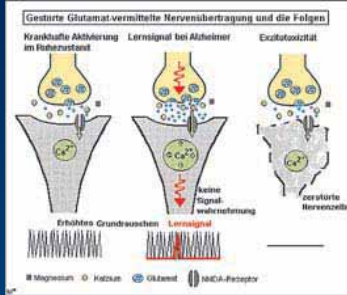


# Memantin

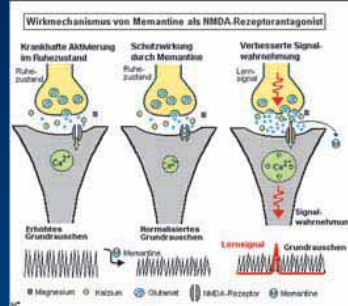
Fiziológiás  
Nyugalmi Szignál



Path. enyhe prolongált NMDA akt.  
Nyugalmi Szignál Excitox.



Kóros körülmények közt  
Nyugalmi Nyug+M Szig+M



# Konklúzió



# Az epilepszia, mint neurodegeneratív betegség

SZOK DÉLIA, ANNUS JÁNOS KRISTÓF, SZTRIHA LÁSZLÓ, PÁRDUTZ ÁRPÁD,  
SAS KATALIN, VARGA EDINA TÍMEA, VÉCSEI LÁSZLÓ

## Epilepszia betegség

- A népesség 0,5-1%-a
- Ismétlődő spontán rohamokkal jellemezhető
- Fokális vagy generalizált
- Primér vagy szekundér
  
- Temporális lebenyi epilepszia
- Csecsemőkori/gyermekkorai epilepszia – fejlődő agy

## A neurodegeneráció fogalma

- Akut
- Krónikus
  
- Sejthalál
- Apoptózis
  
- Excitotoxicitás

## Epilepszia

- „initial precipitating injury”
  - ismétlődő rohamok vagy
  - status epilepticus hatása
- az éretlen fejlődő vagy érett agyra
  - neuronális vulnerabilitás
  - celluláris és szinaptikus reorganizáció
  - regeneratív folyamatok
- a neuronális struktúrára és funkcióra

## Neurodegeneráció/neuroprotekción faktorai

- |                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| ■ lipidek               | homocisztein       |
| ■ kreatin               | tiamin             |
| ■ NMDA-receptorok       | gap junction       |
| ■ pilokarpin            | ioncsatornák       |
| ■ cisztatin             | DNS vakcinák       |
| ■ katepszin-D           | prostaglandin(COX) |
| ■ Ca <sup>2+</sup> -ion |                    |

## Lipid metabolizmus

Zsírban gazdag szövetek: zsírszövet, agyszövet

- **LDL-derivált lipid akkumuláció az érfalban**
  - atherosclerosis
- **proinflammatoros citokinek (TNF $\alpha$ , IL-1)**
  - érgyulladás
  - eikozanoidok, ceramid, reaktív oxigén
- **cholesterol**
  - a neuroszteroidok bioszintézisének prekursora
- **ketogén diéta (zsírdús)**
  - epilepszia
- **apolipoprotein E – cholesterol karrier fehérje**
  - Alzheimer-kór

## Lipid metabolizmus

- **foszfolipáz aktiváció – lipid peroxidáció**
  - Parkinson-kór
- **foszfolipáz A2 gátlás: EAE progressziót ↓**
  - SM
- **endokannabinoid hpoaktiváció**
  - Huntington-kór
- **COX2 gátlás: spinális neurodegeneráció ↓**
  - ALS
- **eikoza-pentaeonát szupplementáció**
  - SCH, bipoláris betegségek

## Kreatin

- **fenntartja a sejtek energia homeosztázisát**
- **neuroprotektív**
  - akut és krónikus állatmodellekben
- **kreatin pótlás:**
  - Huntington-kór
  - Parkinson-kór
  - amyotrophiás lateralsclerosis (ALS)
  - Alzheimer-kór
  - ischaemiás stroke
  - agy/gerincvelő trauma
  - epilepszia

## Epilepszia pathomechanizmusa

- **neurotranszmitterek**
  - inhibitoros GABA-receptorok
  - excitátoros glutamát (NMDA, AMPA)-receptorok
- **ioncsatornák**

## NMDA-receptorok

- **fiziológiás szerepe a KIR-ben**
- **patológiai funkciói:**
  - akut excitotoxikus hatások (ischaemiás stroke, traumás agyi károsodások)
  - krónikus neurodegeneráció (Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Huntington-kór, ALS)
  - neuronális szenzitizáció (epilepszia, neuropátiás fájdalom)
  - neuro-developmentális betegségek
    - NMDA-receptor hipofunkció (schizofrenia)
- **Th.: szelektív NMDA-receptor antagonisták eddig még nem mutattak kedvező hatást**

## Epileptogenezis

- **Agyi károsodás, ami triggerel egy molekuláris és celluláris kaskád, ami spontán rohamokhoz vezet**
- **Celluláris elváltozások:**
  - neurodegeneráció
  - neurogenesis
  - axonális sprouting/sérülés
  - dendritikus/szinaptikus remodeling
  - gliózis
  - gyulladásszerű sejt invazáció
  - angiogenesis
- **Extracelluláris matrix változások**
- **Szerzett channelopathiák**

## Krónikus TLE

- **hippocampus**
  - vulnerábilis epileptogén agyi régió
  - hippocampalis sclerosis
    - neuronális hálózati reorganizáció
  
- **„initial precipitating injury” (pl. SE)**
  
- **AED-ek**
  - hatékonyak: a primér neuroprotekciónban
    - akut rohamok vagy SE utáni neurodegeneráció csökkentése
  - kérdésesen effektívek: a krónikus epilepszia kifejlődésének megelőzésében

## Krónikus TLE

- **spontán rekurrens motoros rohamok**
- **epilepsziás fókusz: a limbikus rendszerben**
- **kognitív zavarok**
- **tanulási zavarok**
- **memória zavarok**
- **affektív zavarok (depresszió, szuicidium)**
- **viselkedési zavarok**
  
- **terápia-rezisztens**

## Krónikus TLE

- Hippocampalis neurodegeneráció
- Gyrus dentatus kóros neurogenezise
- Kóros moharost sprouting/burjánzás
- Kóros hálózati reorganizáció
- A funkcionális gátlás szign. csökkenése
- Korai fázisban: neurogenesis ↑
- Késői fázisban: neurogenesis ↓

## Neurotoxicitás

- oxidatív stressz
- mitochondriális zavar
- excitotoxicitás
- neuronális sejthalál
- szabad gyökök
  - Alzheimer-kór
  - Parkinson-kór
  - amyotrophiás lateralsclerosis (ALS)
  - stroke
  - epilepszia



## Terápiás lehetőségek

### ■ Neuroprotekción?

- őssejt (főtális hippocampalis) beültetés
- antioxidánsok
- neurotrófikus faktorok/ hormonok
- ketogén diéta
- NMDA-receptor antagonisták
- kreatin
- folsav, B6, B12 vitaminok
- COX inhibitorok
- DNS vakcina (neuroprotektív immunitás)
- „enriched environment” strategy

## Irodalom

- Pitkanen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14(Suppl 1):S16-S25.
- Kalia LV, Kalia SK, Salter MW. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol* 2008;7:742-755.
- Acharya MM, Hattiangady B, Shetty AK. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol* 2008;84:363-404.

# Neuro- degeneráció Parkinson- kórban

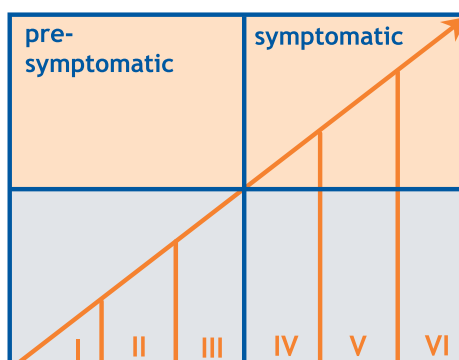
KLIVÉNYI PÉTER, DIBÓ GYÖRGY, GÁRDIÁN GABRIELLA,  
DÉZSI LÍVIA, RÁKÓCZI KÁROLY, ZÁDORI DÉNES,  
PLANGÁR IMOLA, VÉCSEI LÁSZLÓ

## Hol van neurodegeneráció?

Patológia modell

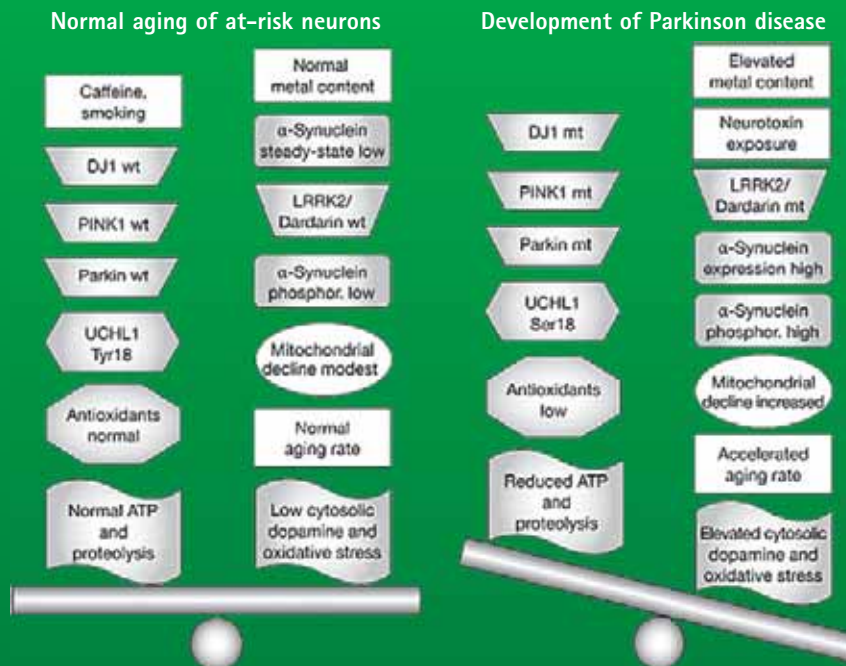
### Stages of Lewy body formation:

- I. Dorsal vagal nucleus/olfactory bulb
- II. Brain stem/reticular formation
- III. Basal prosencephalon/amygdala/substantia nigra
- IV. Mesocortex
- V. Neocortex – association areas
- VI. Neocortex – sensory and motor areas



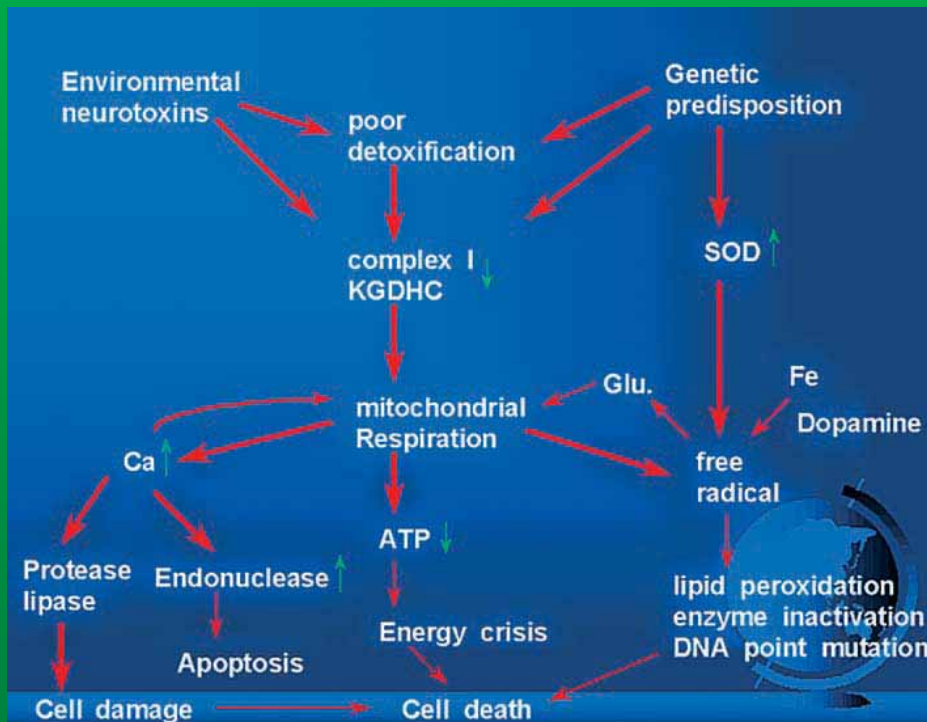
Braak et al., 2002

# Miért alakul ki Parkinson-kór? Multifaktoriális etiológia



Klein C and Schlossmacher MG: *Nat Clin Pract Neurol* 2:136–146, 2006

## Pathomechanizmus



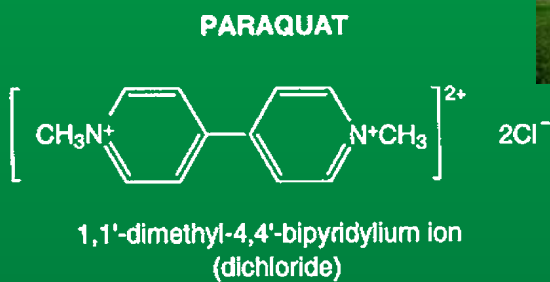
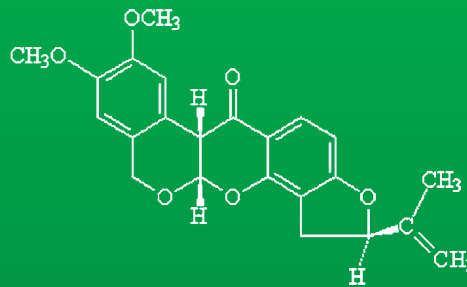
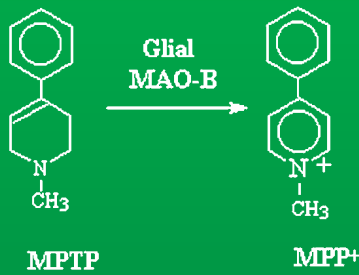
## Környezeti toxinok

- MPTP
- Mn
- CO
- **Peszticidek:**
  - » Rotenone
  - » Paraquate



So-called frozen addicts posed together in 1991, after having received treatment. Nine years earlier all suddenly became immobile, as if they had instantly acquired Parkinson's disease, after taking heroin containing an impurity, MPTP. Studies of how MPTP led to the freezing has generated many insights into the biochemical reactions that could contribute to a more classical presentation of the disease.

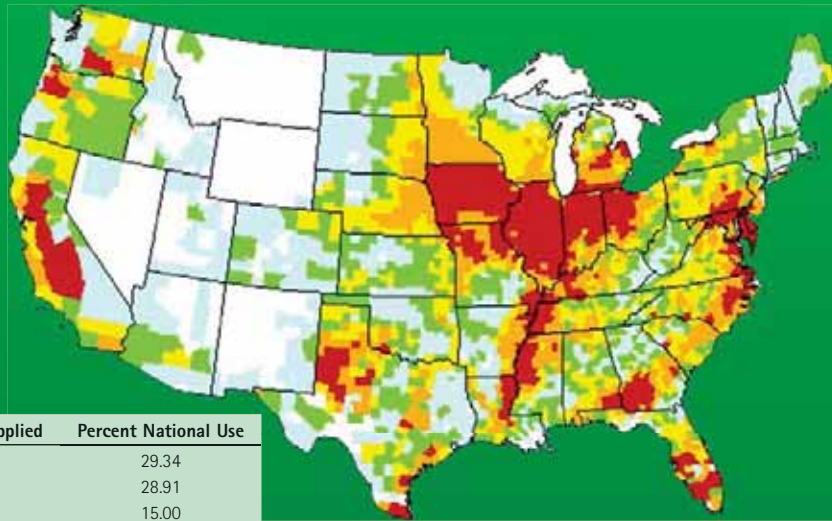
## Rotenone



## Paraquat Estimated annual agricultural use

Average use of  
Active Ingredient Pounds  
per square mile  
of county per year

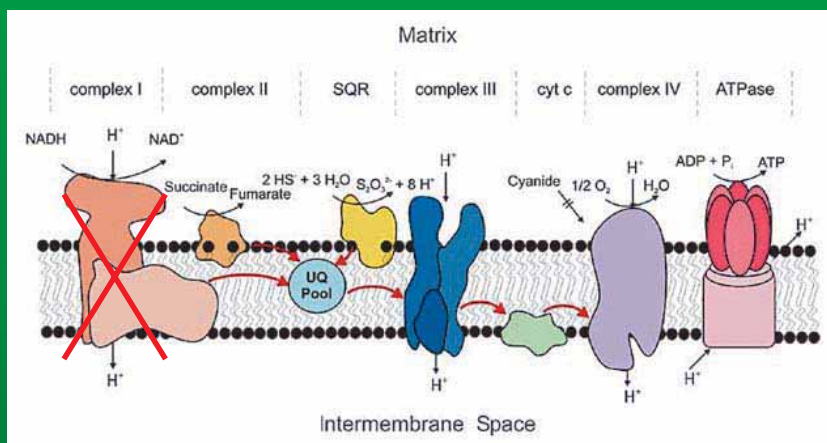
- No estimated use
- < 0.076
- 0.076–0.387
- 0.388–1.319
- 1.320–4.321
- ≥ 4.322



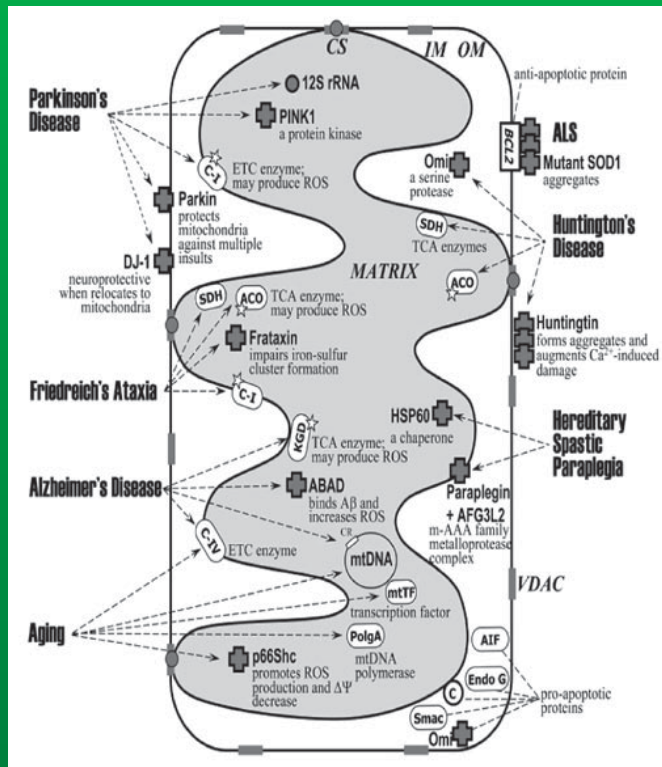
Crops	Total Pounds Applied	Percent National Use
Corn	1,240,472	29.34
Soybeans	1,222,533	28.91
Cotton	634,304	15.00
Alfalfa hay	112,891	2.67
Peanuts	110,997	2.62
Sorghum	106,352	2.52
Grapes	96,385	2.33
Almonds	79,250	1.87
Apples	74,096	1.75
All citrus	66,571	1.57

## Metabolikus zavarok

- Mitochondriális zavar – szerzett vagy örökletes komplex I deficit (kísérletes ill. humán adatok)
- Fokozott szabadgyök képződés
- Antioxidáns rendszerek zavarai
- Normál/felgyorsult öregedés



## Mitokondriális zavar



Beal MF, 2005

## Genetikai tényezők

Locus	Protein or Location	Inheritance	Population
PARK 1	alpha-synuclein	AD	Italian, Greek
PARK 2	Parkin	mainly AR	Global
PARK 3	2p13	AD, reduced penetrance	N. European
PARK 4	AS triplication	AD, reduced penetrance	Iowa kindred
PARK 5	UCHL1	AD	German
PARK 6	PINK1	AR	Italian
PARK 7	DJ-1	AR	Dutch
PARK 8	dardarin	AD, reduced penetrance	Global
PARK 10	??	Unclear	Icelandic

## Összefoglalás

- Környezeti hatások, öröklött/szerzett metabolikus zavarok, ill. genetikai faktorok okozta komplex etiológia
- Energia deficit, oxidatív stressz, excitotoxicitás
- Meghatározott rend szerinti, szelektív sejtpusztulást okoz (apoptózis)

## Neuroprotekcio kérdése

- Nincs mérési lehetőség (klinikai tünetek, SPECT, PET nem megbízhatók, biomarker nincs)
- Szóba került szerek:
  - » selegiline, rasagiline, pramipexol, ropirinol
  - » koenzim Q10, kreatin, E vitamin

# Neuro- degeneráció sclerosis multiplexben

## Terápiás lehetőségek

BENCSIK KRISZTINA, RAJDA CECÍLIA,  
LOSONCZI ERIKA, VÉCSEI LÁSZLÓ

### **A sclerosis multiplex**

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer különböző fokú demyelinisatióval és axonális károsodással járó krónikus gyulladásos megbetegedése. A leggyakoribb fiatal felnőttkorban kezdődő ideggyógyászati megbetegedés, mely az esetek közel kétharmadában 10-15 év kórlefolyás után maradandó rokkantsághoz és idő előtti nyugdíjazáshoz vezet.



## Pathomechanizmus

---

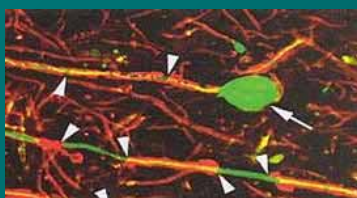
Gyulladás



Myelin károsodás



Idegrost károsodás



Trapp et al. *Curr Opin Neurol.* 1999;12:295 • Trapp et al. *J Neuroimmunol.* 1999;98:49 • Trapp et al. *Neuroscientist.* 1999;5:48.

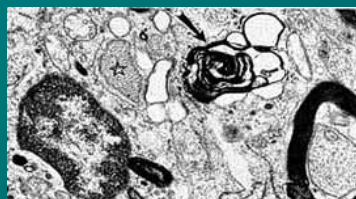
## Pathomechanizmus

---

### Myelin károsodás

Számtalan teória ismert a demyelinisatio kialakulásában.

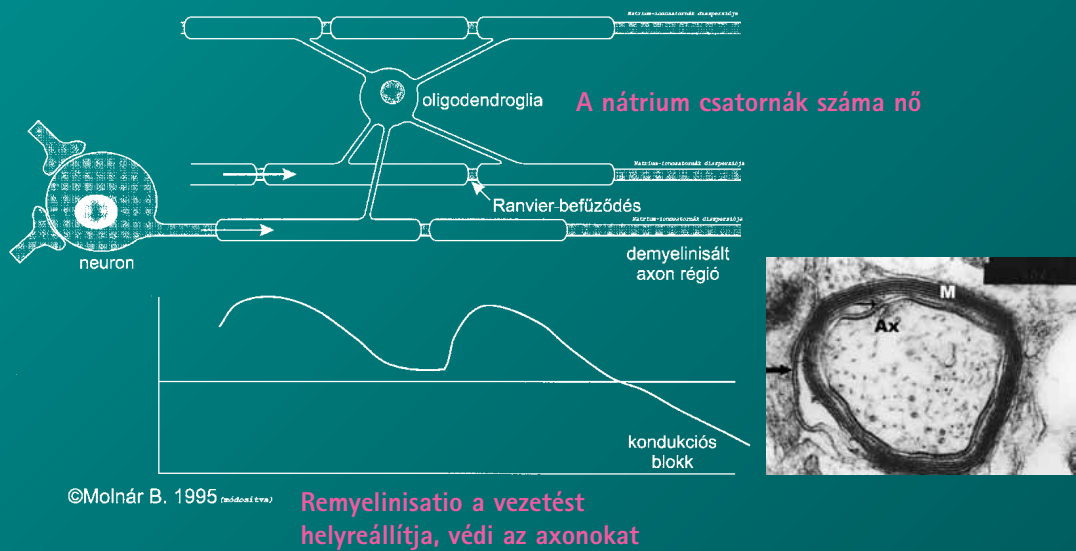
Az autoimmun elmélet alapján a myelin basicus protein, a proteolipid protein, a myelin oligodendrocyta protein, mint autoantigének szerepe bizonyított a Th1-sejtek aktivizálásában.



A demyelinisatio kialakításához az autoagresszív T-sejtek önmagukban nem elegendők, myelin-specifikus ellenanyagok jelenléte is szükséges – B-sejtek.

## A demyelinisatio következménye

### Kondukción blokk



## Pathomechanizmus

### Idegrost károsodás

Az 1990-es évek közepéig elfogadott nézet volt, hogy SM-ben az axonok megkíméltek maradnak, feledésbe merültek az axonkárosodást leíró klasszikus megfigyelések. (Charcote 1868, Putnam 1936)

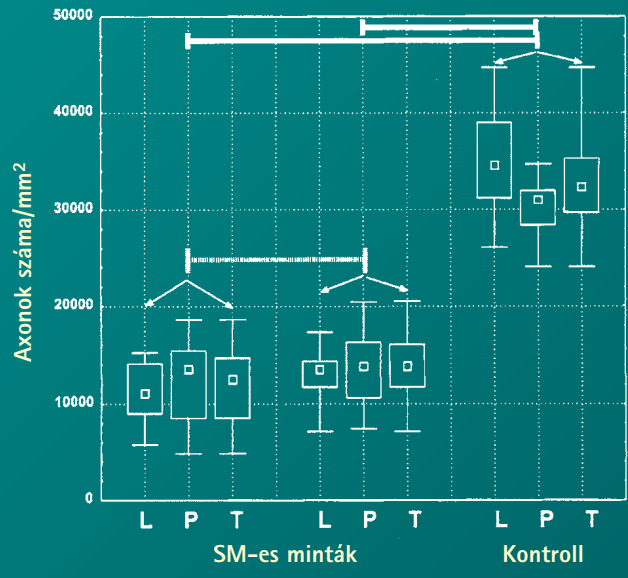


1998-ban Trapp és mtsai igazolták, hogy akut SM plakkokban jelentős számú axon megszakadás észlelhető, az axonkárosodás mértéke a gyulladásos aktivitással korrelál.

# Pathomechanizmus

## Idegrost károsodás

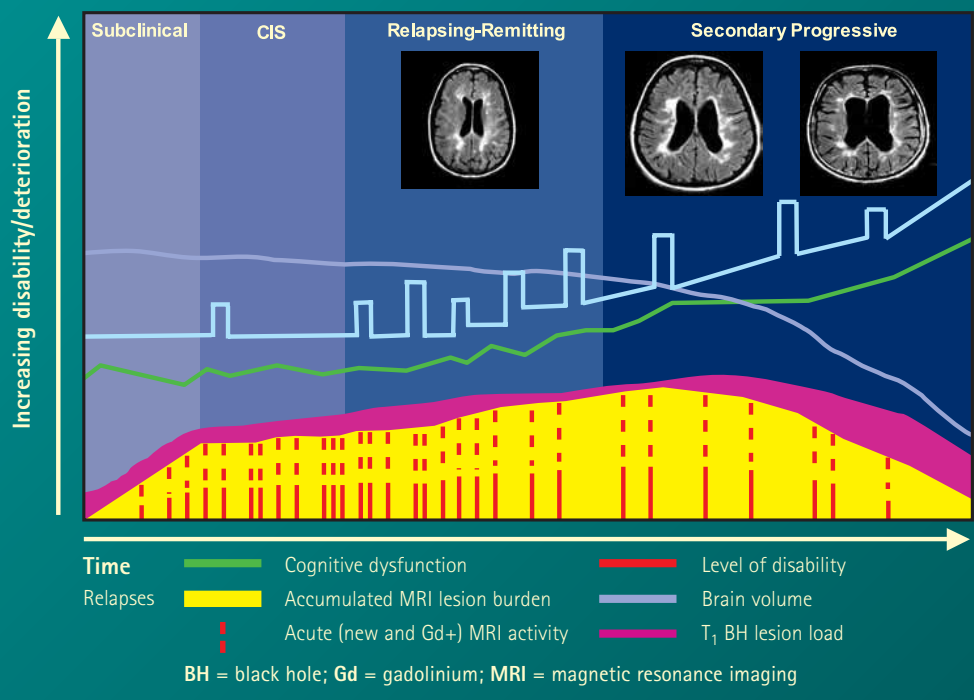
Brain (2000), 125, 308-317  
**Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques**  
 Gábor Lovas,<sup>1,4</sup> Nóra Szilágyi,<sup>2</sup> Katalin Majtényi,<sup>3</sup> Miklós Palkovits<sup>4</sup> and Sámuel Komoly<sup>1</sup>



Axon denzitás teljesen demyelinizálódott és kontroll gerincvelőben

~60%-os axon-pusztulás

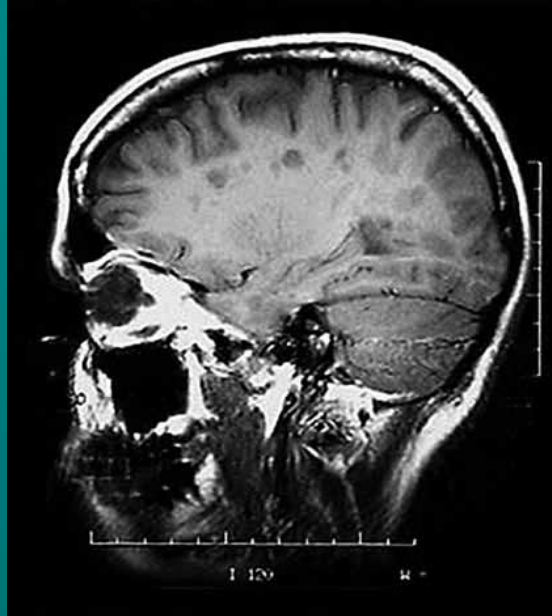
## Klinikai kórlefolyás



Noseworthy et al. *N Engl J Med.* 2000;343:938 • Weinschenker et al. *Brain.* 1989;112:133 • Trapp et al. *Curr Opin Neurol.* 1999;12:295

## MRI-vel kimutatható axonkárosodás

---



## Pathomechanizmus

---

### Az autoimmun demyelinisatio típusai

#### I típus

T-sejt és makrophag-mediált demyelinisatio

#### II típus

T-sejt mediált gyulladásos háttér mellett zajló antitest-macrophag mediált demyelinisatio

#### III típus

Distalis oligodendrogliopathia, oligodendroglia apoptosissal

#### IV típus

Elsődleges az oligodendroglia degeneráció, változó mértékű demyelinisatióval, myelin fehérjék expressziójának csökkenésével. Aktív szövetkárosodás helyén immunglobulin complement lerakódás nem mutatható ki

Hans Lassmann, Wolfgang Brück and Claudia Lucchinetti. Trends in Molecular Medicine Vol. 7 No. 3 March 2001

## Remyelinisatio

---

A remyelinisatio helyreállítja a szaltatórikus ingerületvezetést és a neuroprotekciónak egyik útja, megelőzve a másodlagos axonkárosodást.

Általánosan elfogadott, hogy a KIR-ben a remyelinisatio proliferációt, migrációt igényel és oligodendrocyta precursor sejtek éretté differenciálódását, melyek így myelin-képző oligodendrocytákká alakulnak.

## Remyelinisatio

---

Az OPC differenciálódásához szükséges faktorok:

- növekedési faktorok
- adhéziós molekulák
- citokinek
- kemokinek
- transcripciós faktorok

Martin Stangel: Neuroprotection and neuroregeneration in multiple sclerosis. J. Neurol 2008; 255: 77-81

## Remyelinisatio és neuroprotectio klinikai vizsgálata SM-ben

---

Theiler vírus egér encephalitisben nagy dózisu iv immunoglobulinok remyelinisatio potenciállal rendelkeznek. (1)

Betegeken végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok közül egyik sem tudott klinikai vagy neurofiziológiai javulást kimutatni, amit IVlg okozott volna. (2)

A demyelinisált axonok károsodásában fontos szerepet játszik a megnövekedett számú feszültség-függő nátrium-csatorna aktivitása, melynek következtében megnövekszik az intracelluláris calcium koncentráció. Phenytoinnal mérsékelni lehet az axonpusztulást EAE-ben. (3)

1. Bieber et al: Humoral autoimmunity as a mediator of CNS repair. Trends Neurosci. 2001; 24: S39-S44
2. Noseworthy et al: A randomised trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001; 56: 1514-1522
3. Lo, Black et al: Neuroprotection of axons with phenytoin in experimental allergic encephalomyelitis. Neuroreport 2002; 13: 1909-1912

## Remyelinisatio és neuroprotectio klinikai vizsgálata SM-ben

---

Hét SM beteg nyílt vizsgálata Insulin-like Growth Factor-1 50 µg s.c. naponta 2x, 24 hét alap megfigyelés, 24 hét kezelési periódus. Havonta MRI és klinikai vizsgálat. Nem mutat a kezelés releváns különbséget. (1)

Nyílt klinikai vizsgálat primer progresszív SM betegekben – Riluzole – 16 beteg. MRI-vel mért gerincvelői atrophia progressziója. A kezelés egy éve alatt az átlagos gerincvelőterület stabilizálódott. (2)

1. Frank et al: A pilot study of recombinant insulin-like growth factor-1 in seven multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2002; 8: 24-29
2. Kalkers et al: The effect of the neuroprotective agent Riluzole on MRI parameters in patients with progressive multiple sclerosis: a pilot study. Mult. Scler. 2002; 8: 532-533

## Remyelinisatio és neuroprotectio klinikai vizsgálata SM-ben

---

- Erythropoietin (EPO)
- Állatkísérletes vizsgálatokban neuroprotektív hatást mutattak ki
- Kiszámú humán vizsgálat primer és secunder progresszív SM betegekkel
- 5 beteg – 48 000 NE 12 héten át hetente, majd 12 hétig 2 hetente
- 3 beteg – 8 000 NE 12 héten át hetente, majd 12 hétig 2 hetente
- A nagyobb dóziszú csoportban motoros funkció, kognitív teljesítmény klinikai és neurophysiológiai javulása következett be

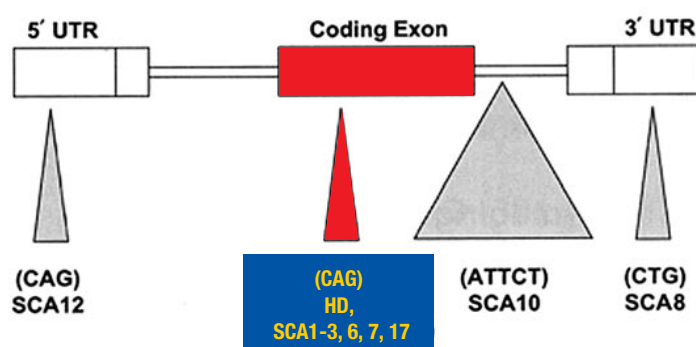
Ehrenreich et al: Exploring human recombinant erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. Brain 2007; 130: 2577-2588.

# Neuro- degeneráció Huntington- kórban

GÁRDIÁN GABRIELLA, KLIVÉNYI PÉTER,  
KINCSES ZSIGMOND TAMÁS, VÉCSEI LÁSZLÓ

## Huntington-kór

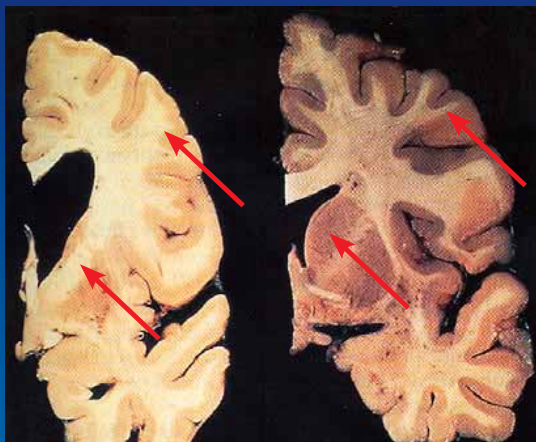
- AD
- 4p16,3-IT15-210 kb, 67 exon
- A gén 5' végén exon 1, trinucleotid repeat expansio (CAG-glutamine)  
9-35 norm., 40-200 kóros, 36-39 borderline
- 348 kD, 3144 aa fehérje





## Huntington-kór

- Makroszkópos neuropathológiai elváltozás a nucleus caudatus, corticalis atrophia, kamratágulat
- Mikroszkópos szinten a közepes tüskés sejtek (GABA/Enkephalin, GABA/Substance-P) pusztulása striatum területén, neuron pusztulás cortex és cerebellum területén is
- Intranukleáris inklúziók (huntingtin, ubiquitin)
- Reaktív gliosis a striatum területén



## Pathomechanizmusok

- Mitokondriális diszfunkció
- Energiatermelés zavara, ATP deficit
- Oxidatív stressz – szabadgyök képződés
- Excytotoxicitás
- UPS (Proteasoma) diszfunkció
- Apoptosis
- Autophagia – lysosomális rendszer

## Excytotoxicitás bizonyítékai és következményei

- Striatum – bőséges glutamate input
- Striatum sejtjeinek glutamate receptor típusa  
NMDA rec. NR2B subunit, mGluR5
- NMDA rec. agonista szintje magasabb – QA
- Decortikációval nő az élethossz – állatkísérletek!
  
- Krónikus NMDA rec. aktiváció következményei
  - intracellularis  $Ca^{2+}$  koncentráció nő
  - $Ca^{2+}$  dependens NOS isoform aktiválódik
  - NO termelődés, ROS nő
  - $Ca^{2+}$  dependens protease-ok aktiválódnak: calpain, apoptosis

## Mitokondrium

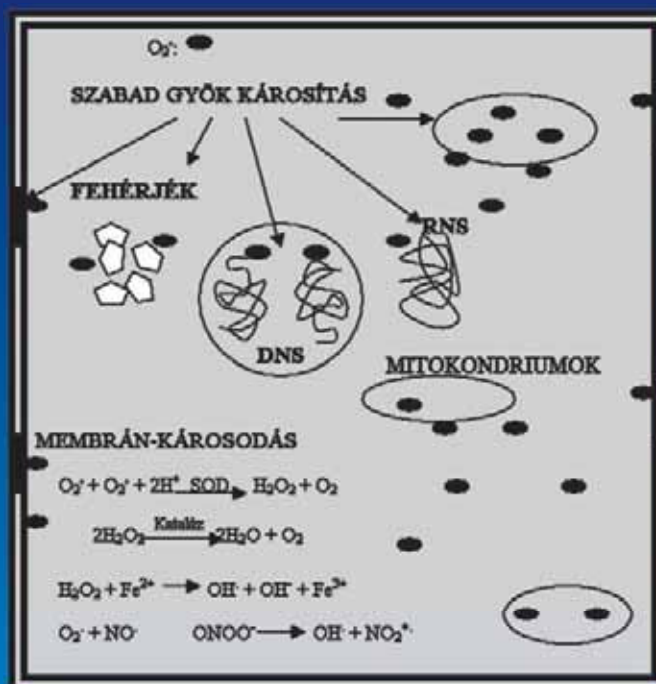
- Mitokondriális komplex II., III., IV. aktivitás csökken a striatum területén  
– 3-NP, malonat közvetett bizonyítékokat ad
- Emelkedett laktát szint cortex és striatum
- Laktát/piruvát arány emelkedik a CSF-ben
- Csökkent phosphokreatin/inorganikus phosphat arány az izomban
- Mitokondrium morfológiai változásai
- Enyhe mitokondriális depolarizáció – cytochrom c release – caspase-3, -8, -9 aktiváció – apoptosist, huntingtin hasítását gerjeszti – nucleus – transzkripciós faktorok – fehérjék expresszió változik



## A mitokondriális energiatermelés zavarának következményei

- A neuron parciális depolarizációja, mely az excitátoros aminosav receptorok aktivációjával jár
- Megzavart az intracellularis Ca-puffer rendszer
- Intracellularis  $\text{Ca}^{2+}$  szint emelkedés fokozott szabadgyök képződéshez és a NOS aktiválódásához vezet

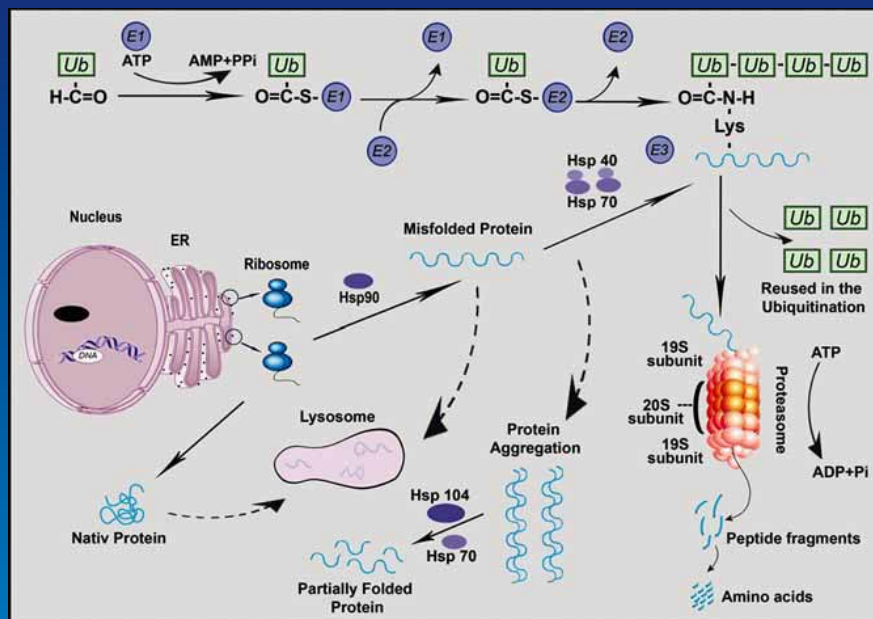
## Szabadgyök károsítás elemei



## Antioxidáns mechanizmusok

- **Kompartmentalizáció**  
lysosome, UPS
- **Enzimrendszerek**  
SOD, glutathion peroxidase, catalase
- **Specifikus transzport proteinek**  
transferrin, ferritin, coeruloplasmin
- **Endogen antioxidánsok**  
glutathion, NADPH
- **Exogen anyagok**  
C-vitamin,  $\beta$ -carotin, liponsav

## Ubiquitin Proteasome System – UPS



**E1** = ubiquitin aktiváló enzim; **E2** = ubiquitin konjugáló enzim; **E3** = ubiquitin ligase; **Ub** = ubiquitin

Gárdián G., Sas K., Toldi J., Vécsei L. Pathogenesis of neurodegenerative disorders – Neurovascular Medicine Chapter 18





# Neurodegeneráció neuromuscularis betegségekben

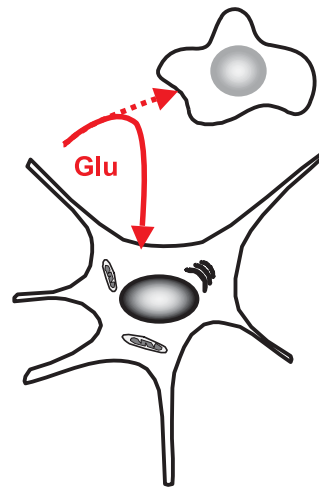
DÉZSI LÍVIA, ENGELHARDT JÓZSEF, ANNUS JÁNOS KRISTÓF,  
VARGA EDINA TÍMEA, VÉCSEI LÁSZLÓ

## A neurodegeneráció ALS-ben

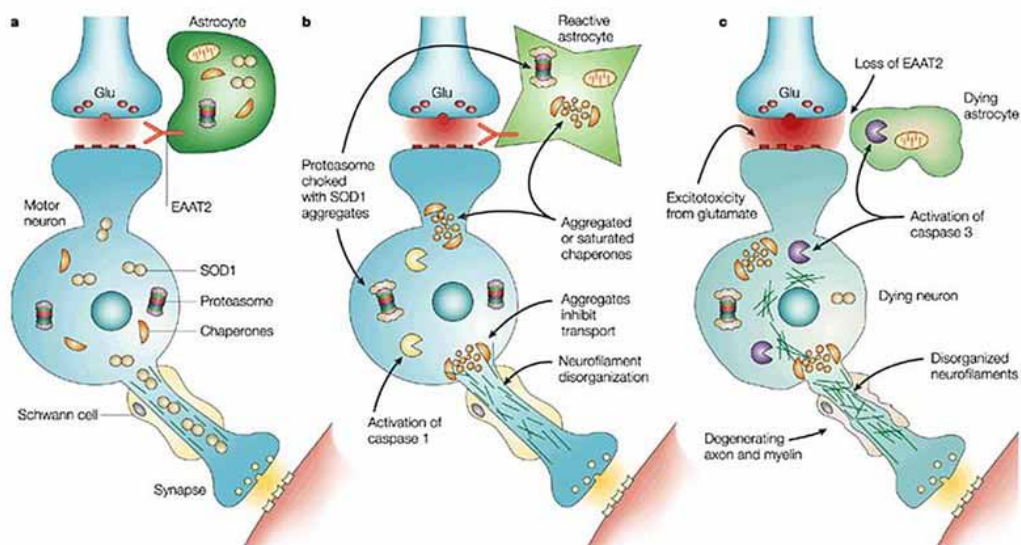
- 1. Glutamát toxicitás
- 2. Oxidatív stressz (SOD)
- 3. Autoimmunitás/gyulladás
- 4. Kóros protein konformáció
- 5. Mitokondrium károsodás
- 6. Calcium homeosztázis zavara
- 7. PARP hyperaktiváció

## A neurodegeneráció ALS-ben

- 1. Glutamát toxicitás
- 2. Oxidatív stressz (SOD)
- 3. Autoimmunitás/gyulladás
- 4. Kóros protein konformáció
- 5. Mitokondrium károsodás
- 6. Calcium homeosztázis zavara
- 7. PARP hyperaktiváció



## Glutamát toxicitás



Nature Reviews | Neuroscience

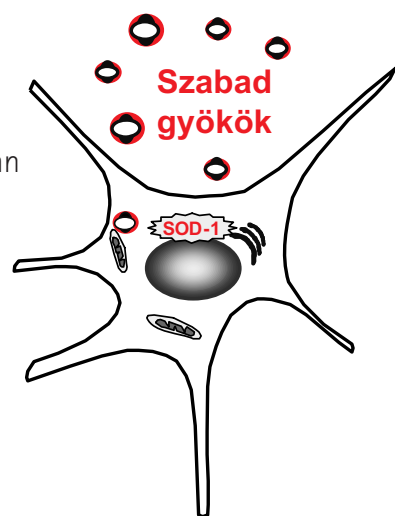
[www.nature.com/.../fig\\_tab/nrn1101-806a\\_F6.html](http://www.nature.com/.../fig_tab/nrn1101-806a_F6.html)

## A neurodegeneráció ALS-ben

- 1. Glutamát toxicitás
- **2. Oxidatív stressz (SOD)**
- 3. Autoimmunitás/gyulladás
- 4. Kóros protein konformáció
- 5. Mitokondrium károsodás
- 6. Calcium homeosztázis zavara
- 7. PARP hyperaktiváció

## Oxidatív stressz

- Cu/Zn SOD1: antioxidáns fehérje
- Szabadgyökök eltávolítása
- Az összes sejtben megtalálható a cytosolban (és mitok.-ban), a cytosol fehérjék 1%-a
- A Zn-nek strukturális szerepe van, a Cu alapvető a megfelelő funkcióhoz

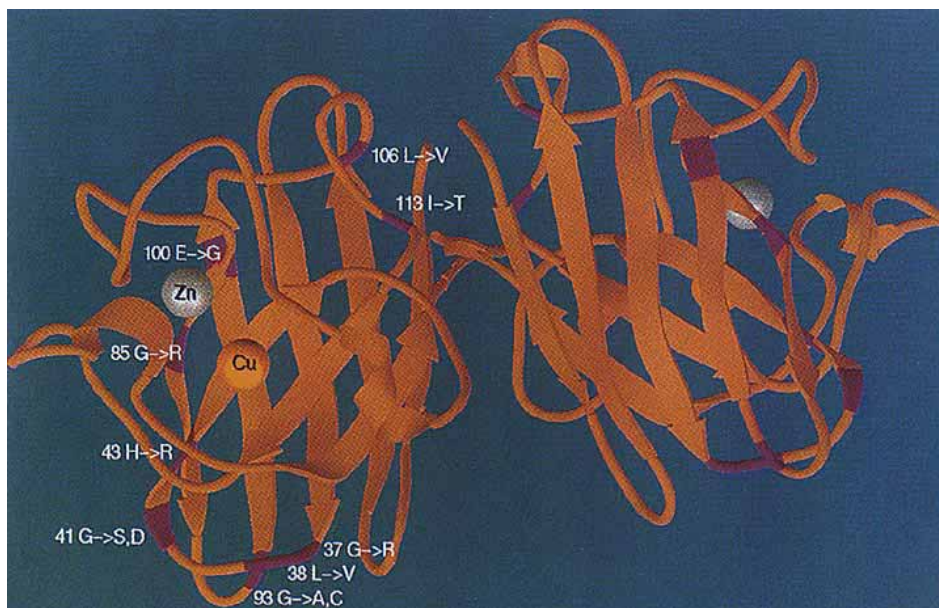




## SOD1 gén mutációk

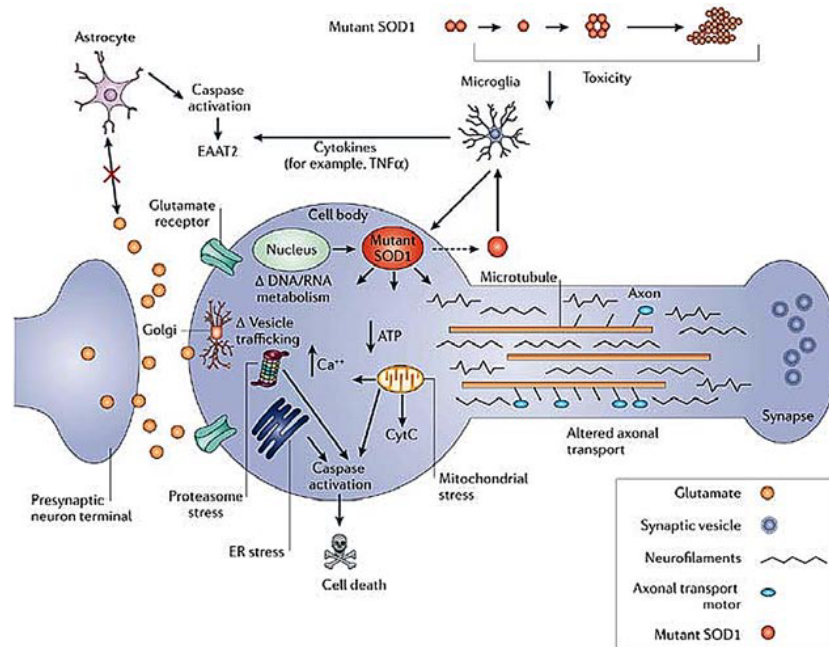
- A familiaris ALS 20%-ban, a sporadikus ALS 3%-ban mutatható ki
- AD, AR (D90A)
- Hasonló fenotípust hoznak létre
- Több mint 140 mutációt írtak le a gén egész hosszában

## SOD1 gén mutációk



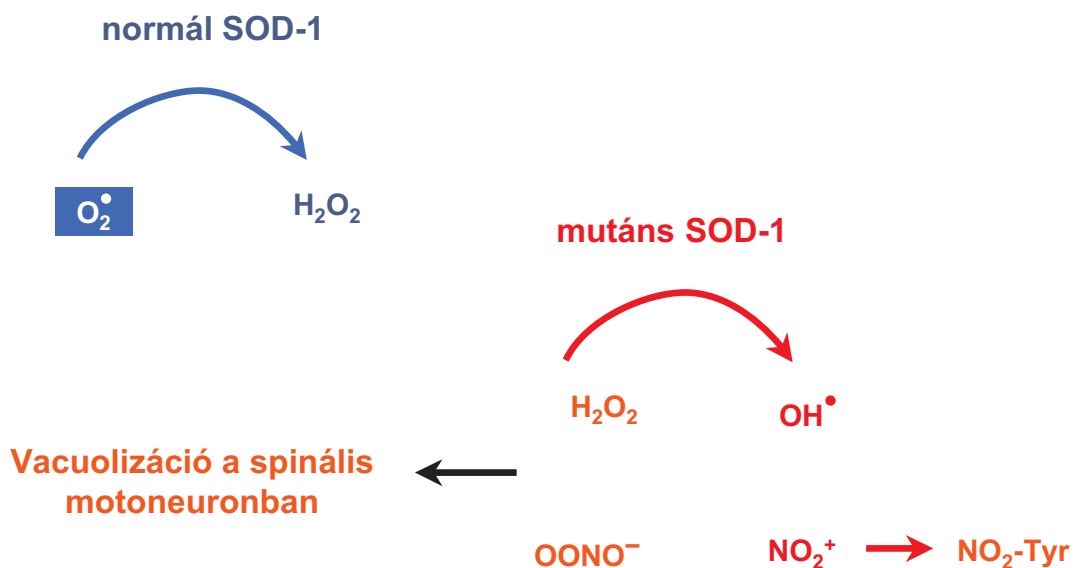
[www.cbse.uab.edu/carson/papers/sod/sod.html](http://www.cbse.uab.edu/carson/papers/sod/sod.html)

## A mutáns SOD1 hatása multifaktoriális



[www.nature.com/.../v7/n9/full/nrn1971.htm](http://www.nature.com/.../v7/n9/full/nrn1971.htm)

## Oxidatív stressz ( $G^{93} \rightarrow A$ ) – transzgenikus egér

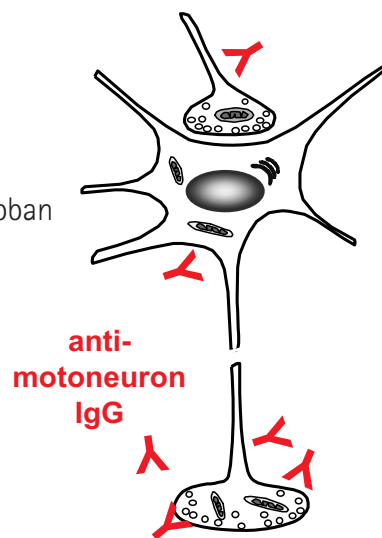


## A neurodegeneráció ALS-ben

- 1. Glutamát toxicitás
- 2. Oxidatív stressz (SOD)
- **3. Autoimmunitás/gyulladás**
- 4. Kóros protein konformáció
- 5. Mitokondrium károsodás
- 6. Calcium homeosztázis zavara
- 7. PARP hyperaktiváció

## Autoimmunitás/gyulladás

- A betegek 80%-ában mutathatók ki MN ellenes IgG antitestek
- A Ca csatornák ellen irányulnak
- Kötődést követően a Ca csatorna hosszabban van nyitva, több Ca áramlik be
- Több neurotranszmitter szabadul fel
- MEPP frekvencia 2-3x-ra megnő

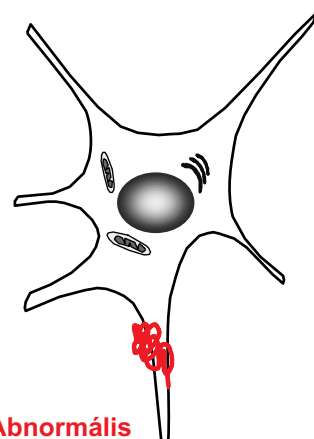


## Mi szól mellette?

- Mikroglia, makrofág aktiváció
- Lokális antigén prezentáció
- Immun sejtek átjutása a vér-agy gáton (ICAM) a károsodott területben
- Specifikus (autoimmun) IgG termelődés és felvétel a cél neuronokban

## A neurodegeneráció ALS-ben

- 1. Glutamát toxicitás
- 2. Oxidatív stressz (SOD)
- 3. Autoimmunitás/gyulladás
- **4. Kóros protein konformáció**
- 5. Mitokondrium károsodás
- 6. Calcium homeosztázis zavara
- 7. PARP hyperaktiváció



**Abnormális neurofilamentumok**

## Fehérje aggregáció

- A kóros fehérje az ER-ból a cytoplasmába jut – ubiquitinhez kötődik – a proteasoma rendszer lebontja
- A mutáns SOD1 gátolja az „ERAD” rendszert (a Derlin-1-hez kötődve), amely eltávolítja a kóros konformációjú fehérjéket
- A Derlin-1+ mutáns SOD interakció a MN-ban és astrogliában jön létre, a betegség kezdetét követően, így inkább másodlagosnak tűnik

## Fehérje aggregáció

- A kóros proteinek aggregálódnak: zárványok (pl. mutáns SOD1)
- A SOD1 aggregátumok immunreaktívak mutáns SOD-ra, normál SOD nem kötődik immunológiailag
- Az aggregáció korellál a betegség progressziójával
- Nem tisztázott az aggregátumok szerepe
- Védő: a mutáns fehérjét sequestrálja
- Toxikus: túlterheli a proteasoma rendszert

## Fehérje aggregáció

- A fehérje aggregáció károsítja az axonalis transzportot
- ER stressz + protein kináz (ASK1) aktiváció: apoptózis
- A SOD Rac1-gyel asszociált (a mutáns SOD kötődése fokozott)
- Rac1 a NADPH oxidáz (Nox) aktivátora
- A Nox aktiválás: fokozott superoxid képződés: oxidatív stressz

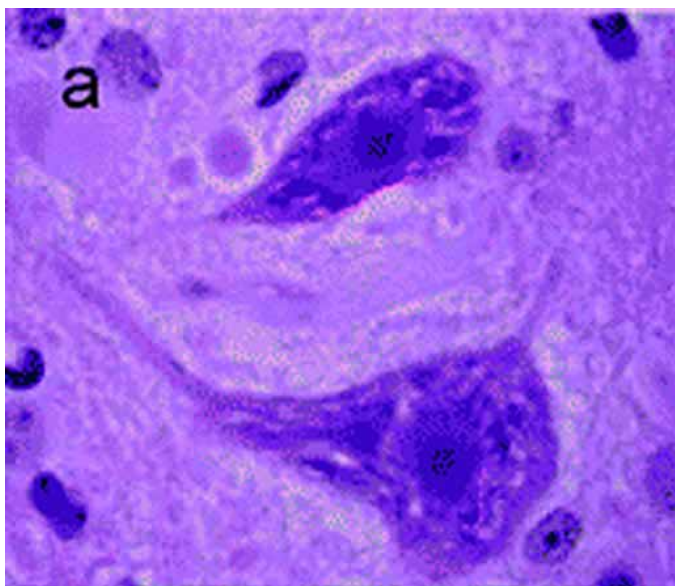
## A synapsis

- Az axonterminál vezikulumaiban chromogranin A, B és secretogranin II található (normál esetben)
- Large dense core vesicles (LDCV) felszaporodnak az axon terminálban ALS-es betegekben
- A mutáns SOD1 chromograninokkal co-secretálódik, amely jelenségnek MN-t és astrogliát károsító hatást tulajdonítanak

## Fehérje aggregáció

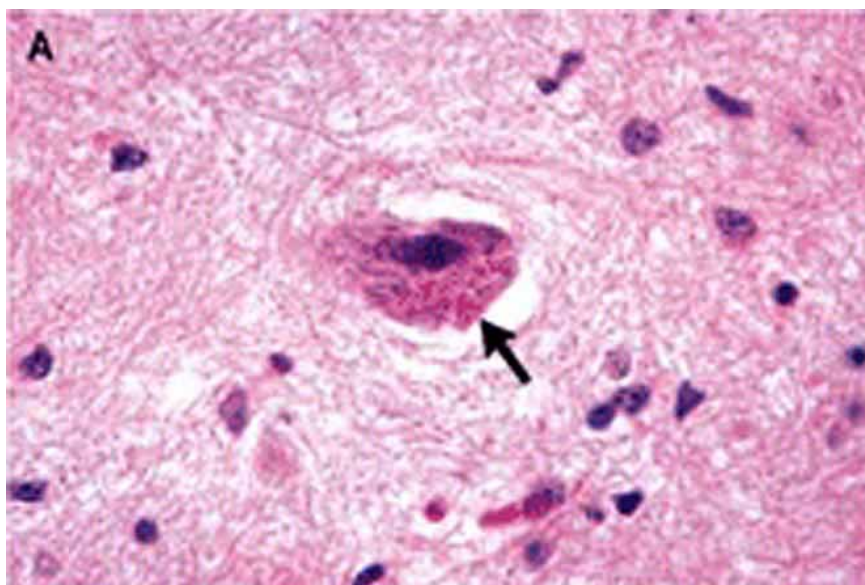
- Mutáns SOD1
- Hyperphosphorilált tau (neurofilamentumokban)
- TDP-43 (UMN)
- A proteosoma rendszer nem tudja eltávolítani, axon transzport károsodhat

## SOD1 pozitív zárványok a motoneuronban



[neuroscience.grad.uiowa.edu/NOD/2006/9-26-06/presentation.pdf](http://neuroscience.grad.uiowa.edu/NOD/2006/9-26-06/presentation.pdf)

## Bunina testek

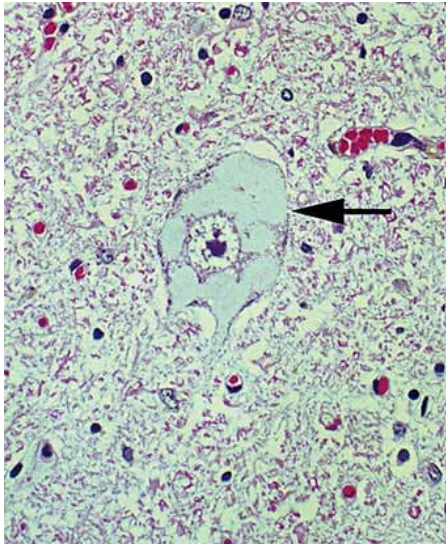


neuroscience.grad.uiowa.edu/NOD/2006/9-26-06/presentation.pdf

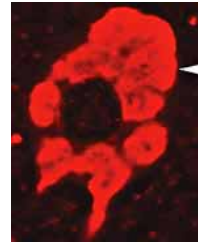
## Hyaline conglomerat zárványok (HCI)

- Elfoglalhatják a cytoplasma nagy részét
- Neurofilamentumokat, peripherint és kevés ubiquitint tartalmaznak
- Egyes SOD mutációkban kifejezettebbek
- Sporadikus ALS-ben nem észlelhetők

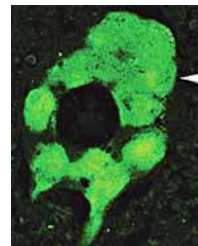




HE

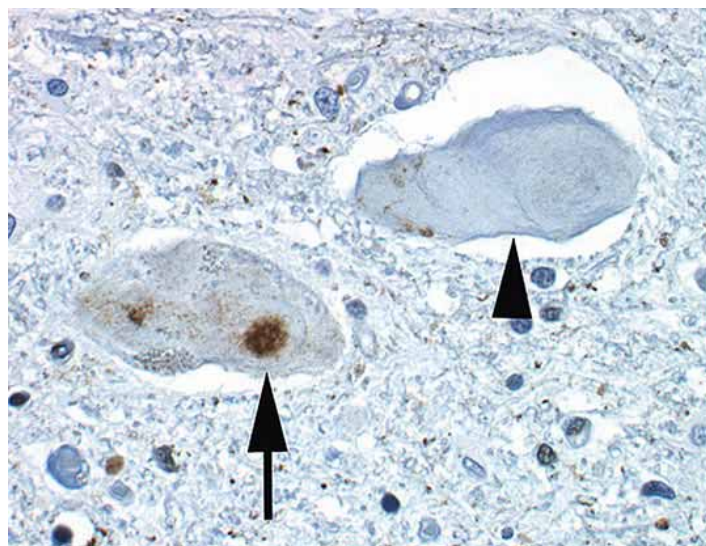


Neurofilament



Peripherin

<http://neuromuscular.wustl.edu/pathol/alsmusc.htm>



Ubiquitin festés

<http://neuromuscular.wustl.edu/pathol/alsmusc.htm>

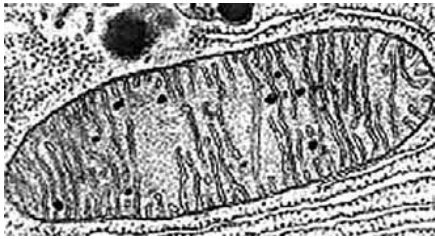
## TDP-43

- Összes sejtben: sejtmagban, citoplazmában
- DNS-t és RNS-t megköt, a transzkripciót és splicing-ot szabályozza
- A microRNS biogenezisben, apoptózisban és sejtosztódásban van szerepe
- A phosphorylalt TDP-43 neuronális aggregátumokban mutatható ki ALS & FTD
- Mutáció helye: C-terminál a fehérje-fehérje interakcióban szerepet játszó régióban

## A neurodegeneráció ALS-ben

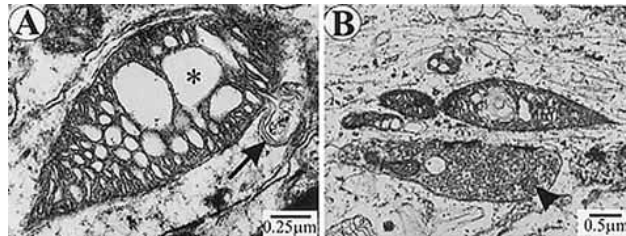
- 1. Glutamát toxicitás
- 2. Oxidatív stressz (SOD)
- 3. Autoimmunitás/gyulladás
- 4. Kóros protein konformáció
- **5. Mitokondrium károsodás**
- 6. Calcium homeosztázis zavara
- 7. PARP hyperaktiváció

## A mitokondriumok degenerációja a motoneuronban (SOD1 transzgenikus egér)



Normál mitokondrium

Károsodott mitokondrium



neuroscience.grad.uiowa.edu/NOD/2006/9-26-06/presentation.pdf

## A mitokondriumok károsodása

- Légzési lánc: complex (I, II), IV
- A MN-ban a mutáns SOD1 részben a mitok.-ban helyezkedik el: cytochrome c felszabadulás: intrinsic apoptosis: sejthalál
- A mutáns SOD1 oxidatív stresszt okoz az astrocyták mitokondriumaiban is: a szomszédos sejtek pusztulásához vezet

## A mitokondriumok károsodása

- Fokozza a MN susceptibilitását a Ca mediált excitotoxikus hatásra: MN pusztulás
- Csökkent ATP és fokozott szabadgyök képződés: oxidatív stressz: MN károsodás
- Intrinsic mitokondriális apoptózis: citochrom C: caspase 9: apoptózis

## A neurodegeneráció ALS-ben

- 1. Glutamát toxicitás
- 2. Oxidatív stressz (SOD)
- 3. Autoimmunitás/gyulladás
- 4. Kóros protein konformáció
- 5. Mitokondrium károsodás
- **6. Calcium homeosztázis zavara**
- 7. PARP hyperaktiváció

## **Calcium homeosztázis zavara**

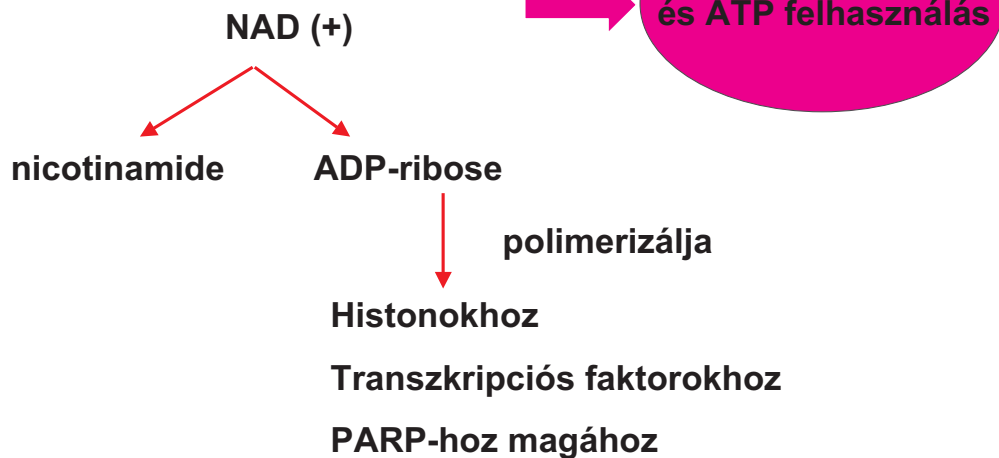
- Protease aktiváció
- Phospholipase aktiváció
- Endonuclease aktiváció
- „Induction of permeability transition”
- Caspase aktiváció
- Parvalbumin és calbindin védő szerepe

## **A neurodegeneráció ALS-ben**

1. Glutamát toxicitás
2. Oxidatív stressz (SOD)
3. Autoimmunitás/gyulladás
4. Kóros protein konformáció
5. Mitokondrium károsodás
6. Calcium homeosztázis zavara
- **7. PARP hyperaktiváció**

## PARP: DNS javító enzim

A DNS törésekhez kötődve hasítja



## Sejthalál

### ■ Nekrózis

- fékezetlen ionátáramlás a sejtmembránon át
- A Ca<sup>2+</sup>-függő proteázok aktivációja
- Mitokondrium károsodás
- ATP csökkenés
- Sejtduzzanat
- A nuclearis DNS megkímélt
- Gyulladásos reakció van

### ■ Apoptózis

- Sejt mérete csökken (Cell shrinkage)
- Sejtmembrán ép marad
- Cytoskeleton depolymerizálódik
- A nuclearis DNS fragmentálódik
- Fehérje szintézist, ATP-t igényel
- Minimális a gyulladásos reakció

## Terápiás próbálkozások

- Kb. 80 szer lett kipróbálva állatmodellben, ebből kb. 30 mutatott jó hatást, de egyik sem gyógyította meg az állatot
- Átfordítva a humán betegségekre, egyik szerre sem igazolódott a hatékonyság
- SOD egér nem ugyanaz, mint a humán ALS
- Az állatkísérletből kapott eredmények a hibahatáron belüliek

## Terápia

- **Antiexcitotoxikus szerek:**  
Riluzole, Gabapentin, Topiramate, Verapamil, Lamotrigine, Dextrometorphan, Celecoxib, Talampanel (AMPA receptor gátló)
- **Neurotrophicus faktorok:**  
rh IGF-1, BDNF (brain-derived NF), CNTF (recombinant human ciliary NF)
- **Antioxidánsok:**  
E vitamin, N-Acetylcysteine (NAC)
- **Bioenergetikus szerek:**  
Creatinine monohydrate
- **Antiapoptotikus szerek:**  
Omigapil (TCH 346)

## Klinikai vizsgálatok ALS-ben

(Gyógy)szer	hatás	fázis
Ceftriaxone	anti-excitotox.	I-III
Minocycline	gyulladáscsökkentő, antiapoptotikus	III
AEOL 10150	antioxidáns	I
Arimoclomol	protein konformáció	II
Coenzim Q	mitokondrium dysfunkció	II
Sodium phenylbutyrate	histone deacetylase inhibitor	II
Ritonavir és hydroxyurea	anti-apoptotikus	II
Thalidomide	Anti-apoptotikus	II

## Egyéb lehetőségek

- Génterápia
- Óssejt terápia



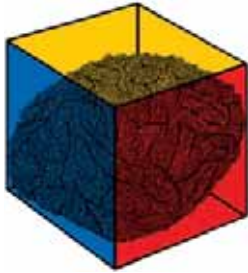
## Összefoglalás

- A neurodegeneráció mechanizmusai összetettek és sokrétűek
- A különböző folyamatok összefüggésben vannak egymással
- Nem ismert az elsődleges károsodás
- Az említett mechanizmusokat célozzák a különböző terápiás próbálkozások









Kiadó:  
Presscon Kiadó, Budapest  
[info@presscon.hu](mailto:info@presscon.hu)

DTP: Ifj. Megyeri Lajos

Nyomdai előkészítés, nyomás:  
Visit Kft., Budapest  
[nyomda@visitpress.hu](mailto:nyomda@visitpress.hu)