



Choroby zwyrodnieniowe mózgu: 2014 update

Alicja Kalinowska-Łyszczarz
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Choroby neurozwyrodnieniowe

- pojęcie neurodegeneracji dotyczy jakiegokolwiek patologii powodującej postępujące uszkodzenie specyficznej grupy neuronów, należących do określonych czynnościowych układów anatomicznych
- choroby neurozwyrodnieniowe są dziedziczne lub nabyte (idiopatyczne), przewlekłe postępujące i nieuleczalne



Choroby neurozwyrodnieniowe

- najważniejszy czynnik ryzyka zachorowania to WIEK (szczególnie w AD i PD)
- początek objawów \neq początek choroby
- początek objawów \rightarrow liczba pozostałych neuronów jest niższa od tej, która zapewnia prawidłowe funkcjonowanie danego układu
- początek choroby wyprzedza objawy o kilka miesięcy lub nawet kilka lat
- dysponujemy lekami, które do pewnego stopnia mogą wpływać na objawy choroby, ale dotąd nie wynaleziono skutecznych terapii zapobiegających lub spowalniających przebieg schorzeń neurozwyrodnieniowych

Stwardnienie zanikowe boczne

CO WIEMY?

zanik i zwyrodnienie dotyczy głównie neuronów ruchowych, ale jest to proces wieloukładowy (także: drogi rdzeniowo-mózdkowe, sznury tylne, jj. podstawy)

mutacja sprawcza w genie dysmutazy nadtlenkowej występuje u 20% postaci rodzinnych

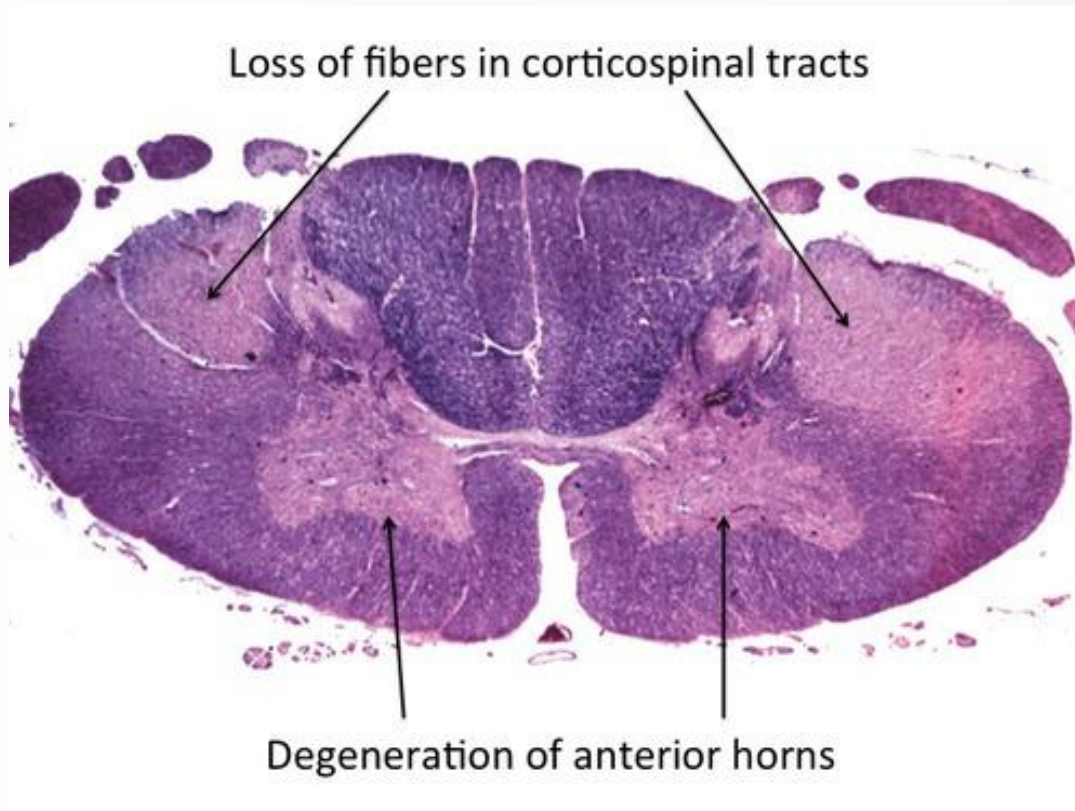


90%

patogeneza wieloczynnikowa i nie do końca poznana

- nie ma skutecznego leczenia stwardnienia zanikowego bocznego; riluzol (inhibitor kwasu glutaminowego) przedłuża okres przeżycia chorego o 3-6 miesięcy

Stwardnienie zanikowe boczne



Stwardnienie zanikowe boczne

- nowy, humanizowany model SLA

NCBI Resources How To

PubMed.gov

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

[Display Settings:](#) Abstract

[Send to:](#)

[Neuron](#). 2014 Mar 5;81(5):1001-8. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.011. Epub 2014 Feb 6.

Necroptosis drives motor neuron death in models of both sporadic and familial ALS.

[Re DB](#)¹, [Le Verche V](#)¹, [Yu C](#)¹, [Amoroso MW](#)², [Politi KA](#)¹, [Phani S](#)¹, [Ikiz B](#)¹, [Hoffmann L](#)³, [Koolen M](#)⁴, [Nagata T](#)¹, [Papadimitriou D](#)¹, [Nagy P](#)¹, [Mitsumoto H](#)⁵, [Kariya S](#)¹, [Wichterle H](#)⁶, [Henderson CE](#)⁷, [Przedborski S](#)⁸.

Author information

Abstract

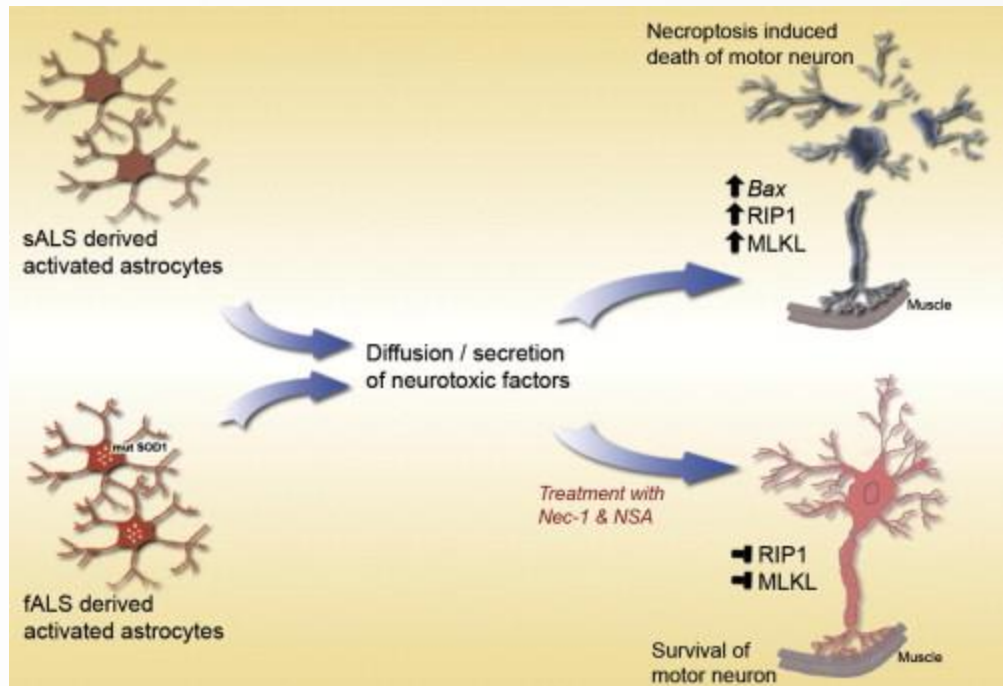
Most cases of neurodegenerative diseases are sporadic, hindering the use of genetic mouse models to analyze disease mechanisms. Focusing on the motor neuron (MN) disease amyotrophic lateral sclerosis (ALS), we therefore devised a fully humanized coculture model composed of human adult primary sporadic ALS (sALS) astrocytes and human embryonic stem-cell-derived MNs. The model reproduces the cardinal features of human ALS: sALS astrocytes, but not those from control patients, trigger selective death of MNs. The mechanisms underlying this non-cell-autonomous toxicity were investigated in both astrocytes and MNs. Although causal in familial ALS (fALS), SOD1 does not contribute to the toxicity of sALS astrocytes. Death of MNs triggered by either sALS or fALS astrocytes occurs through necroptosis, a form of programmed necrosis involving receptor-interacting protein 1 and the mixed lineage kinase domain-like protein. The necroptotic pathway therefore constitutes a potential therapeutic target for this incurable disease.

Copyright © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Stwardnienie zanikowe boczne

- Ko-hodowla astrocytów pobranych post mortem z mózgow i RK pacjentów z SLA oraz ludzkich neuronów ruchowych pochodzących z embrionalnych komórek macierzystych
- Astrocyty osób z SLA powodują selektywną śmierć neuronów ruchowych w mechanizmie NEKROPTOZY, czego nie obserwuje się w przypadku astrocytów osób zdrowych
- Nekroptoza to typ programowanej nekrozy z udziałem białka MLKL (ang. mixed lineage kinase domain-like) oraz kinazy białka RIP-1 (ang. receptor interacting protein-1)
- Nieznana toksyna pochodzenia astrocytarnego?
- Nowy model – potencjał identyfikacji nowych strategii terapeutycznych?

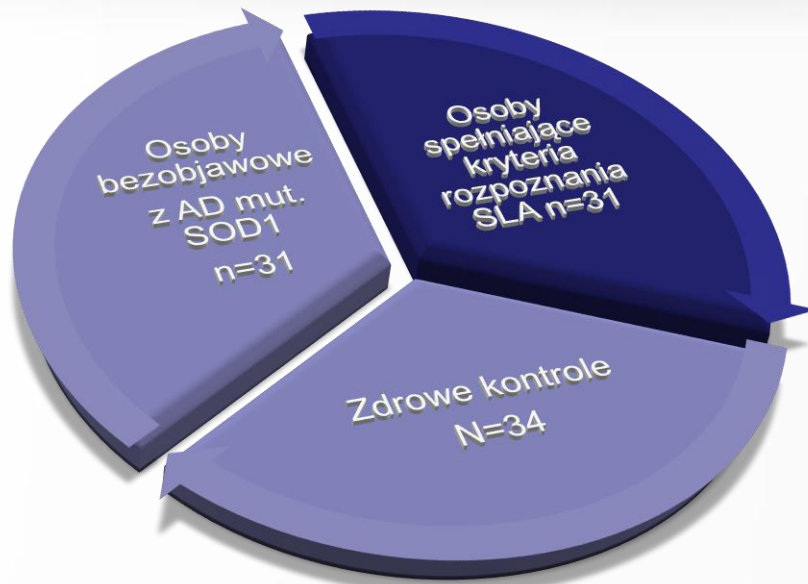
Stwardnienie zanikowe boczne



SLA: zmiany w istocie białej

- Longitudinalne badanie obserwacyjne bezobjawowych nosicieli mutacji sprawczej genu SOD1 przez zespół profesora Michaela Benatar z Uniwersytetu w Miami
- Aktualnie 70 osób w obserwacji
- Cel: identyfikacja markerów rozwoju choroby u osób bezobjawowych
- Cel długofalowy: próba prewencji SLA u osób bezobjawowych

SLA: zmiany w istocie białej



Badanie 3-T MR DTI

Ocena regionalnych szlaków istoty białej

Badanie neuropsychologiczne

SLA: FA obniżona w korze ruchowej i obustronnie w szlakach korowordzeniowych oraz we włóknach asocjacyjnych w ciele modzełowatym oraz rozlane, uogólnione zaburzenia dyfuzyjności w obrębie istoty białej

Bezobjawowi nosiciele mutacji oraz SLA: wzrost AD w szlakach prawego płata skroniowego (rejon pozaruchowy)

SLA: zmiany w istocie białej

- Wniosek: zlokalizowane zmiany w istocie białej w mózgu są wykrywalne długo przed początkiem objawów klinicznych SLA.
- Potencjalny biomarker w prewencyjnych badaniach klinicznych.
- Asymptomatyczni pacjenci z powyższego badania rozwinęli objawy SLA, ale grupa badana jest zbyt mała, aby określić wartość prognostyczną w/w znaleziska radiologicznego.
- SLA jako „sieć zwyrodnieniowa”

Choroba Alzheimera

CO WIEMY?

35-70%

Najczęstsza
przyczyna
otępienia

Większość to
postaci
sporadyczne

Postaci
rodzinne:
mutacje
 β -APP, PS-1
i PS-2

Kaskada
amyloidowa;
tauopatia

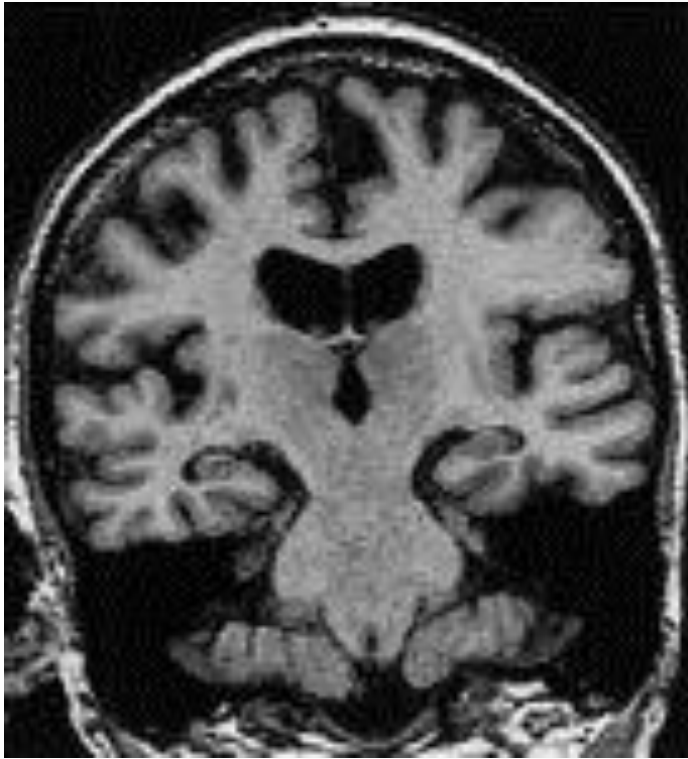
mutacje sprawcze
w genach β -APP (chr.21),
PS-1 (chr.14), PS-2 (chr.1)

Czynnik ryzyka: obecność
przynajmniej 1 allelu $\epsilon 4$
genu kodującego
apolipoproteinę E

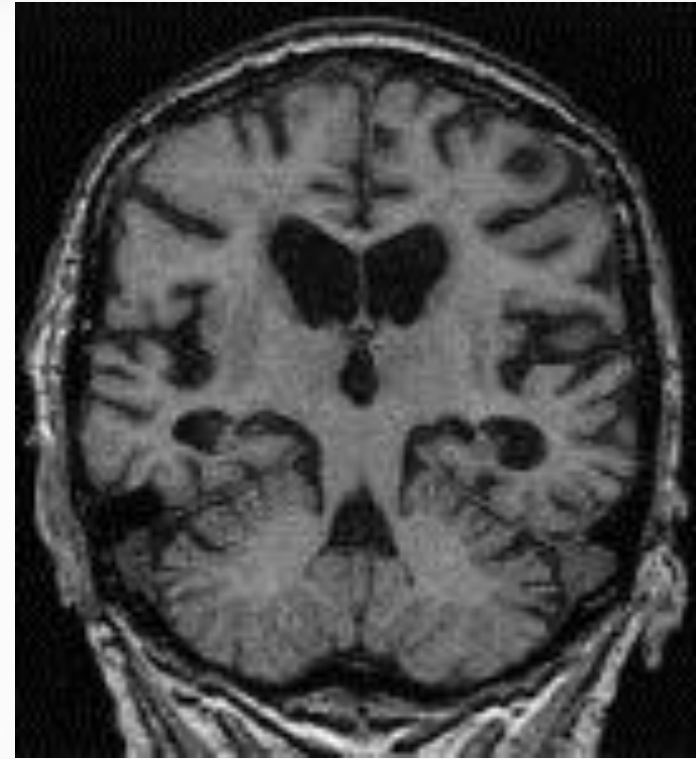
akumulacja
i agregacja toksycznych
oligomerów amyloidu β
oraz białka tau

- defekt cholinergiczny!

Choroba Alzheimera



zdrowy 87-latek



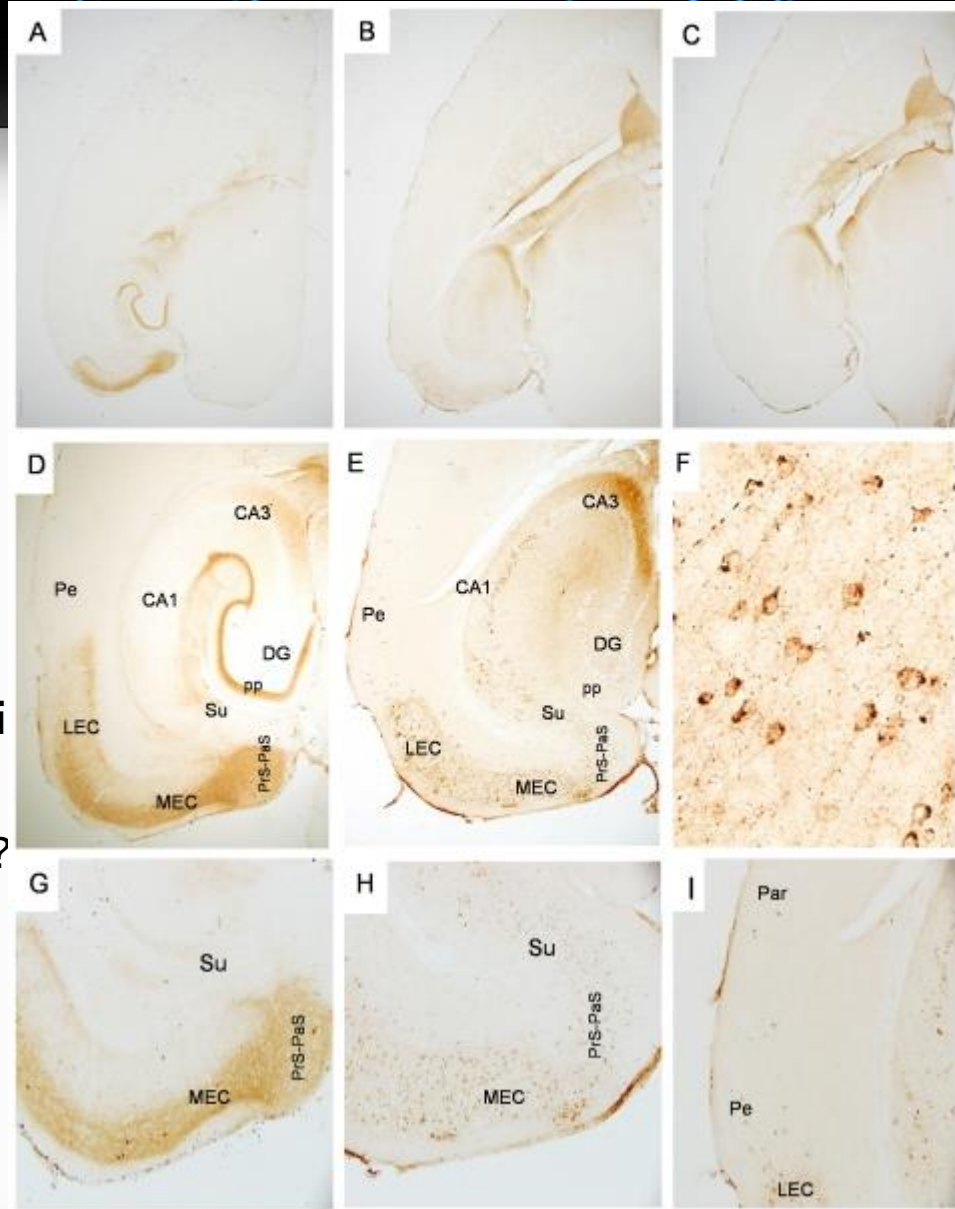
88-letni pacjent
z chorobą Alzheimera

Choroba Alzheimera

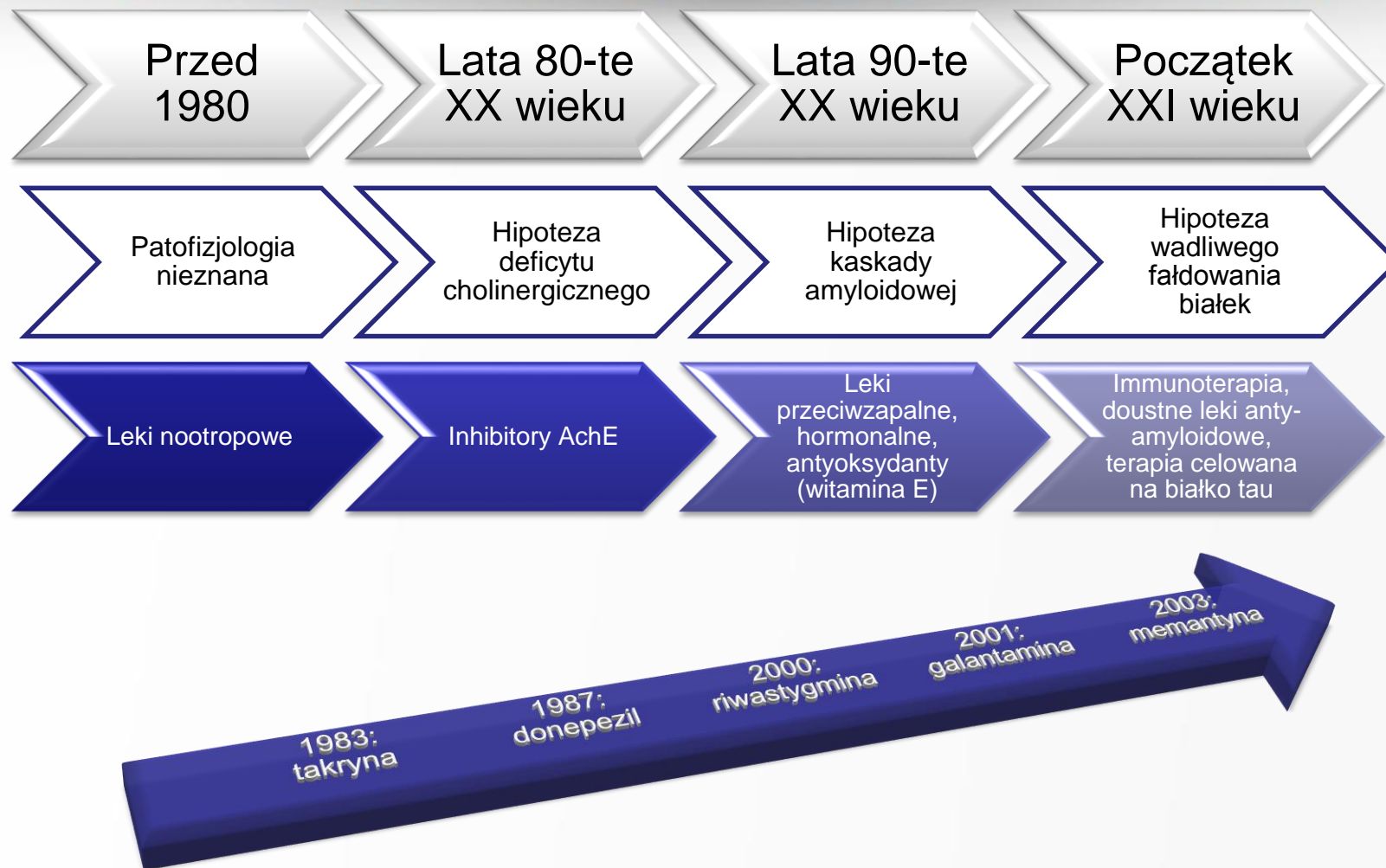
- teoria szerzenia się choroby z neuronu – na neuron
- patologia, która prowadzi do tworzenia zwyrodnienia włóknienkowego (neurofibrillary tangles) w chorobie Alzheimera nie zajmuje wybiórczo komórek podatnych na uszkodzenie, ale szerzy się z neuronu na neuron
- 2 niezależne grupy badawcze:
 1. Liu L, Drouet V, Duff K, et al. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. *PLoS One* 2012; 7(2): e3130
 2. de Calignon A, Polydoro M, Hyman BT, et al. Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. *Neuron* 2012; 73(4): 685-697

Choroba Alzheimera

- transgeniczny model myszy z ekspresją ludzkiego białka tau w korze śródwęchowej
- zaobserwowano, że ludzkie białko tau w przebiegu rozwoju choroby pojawiło się także w zakręcie zębatym i obręczy → prawdopodobnie przetransportowane wzdłuż aksonu, uwolnione w obrębie synaps i wchłonięte przez sąsiednie komórki
- zjawisko *protein misfolding*, podobnie jak w chorobach prionowych?
- potencjalne nowe możliwości terapeutyczne: przeciwciała blokujące białko tau w przestrzeni synaptycznej?

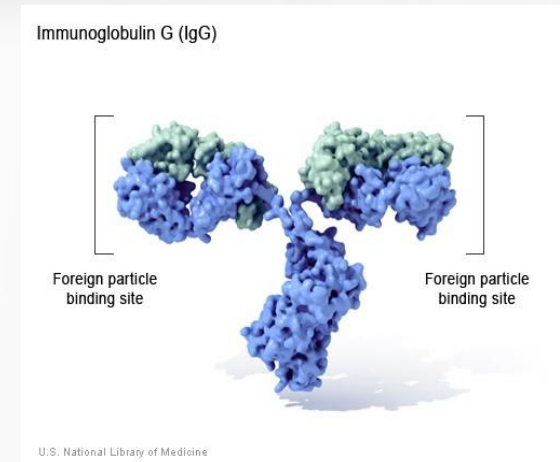


Farmakoterapia w chorobie Alzheimera

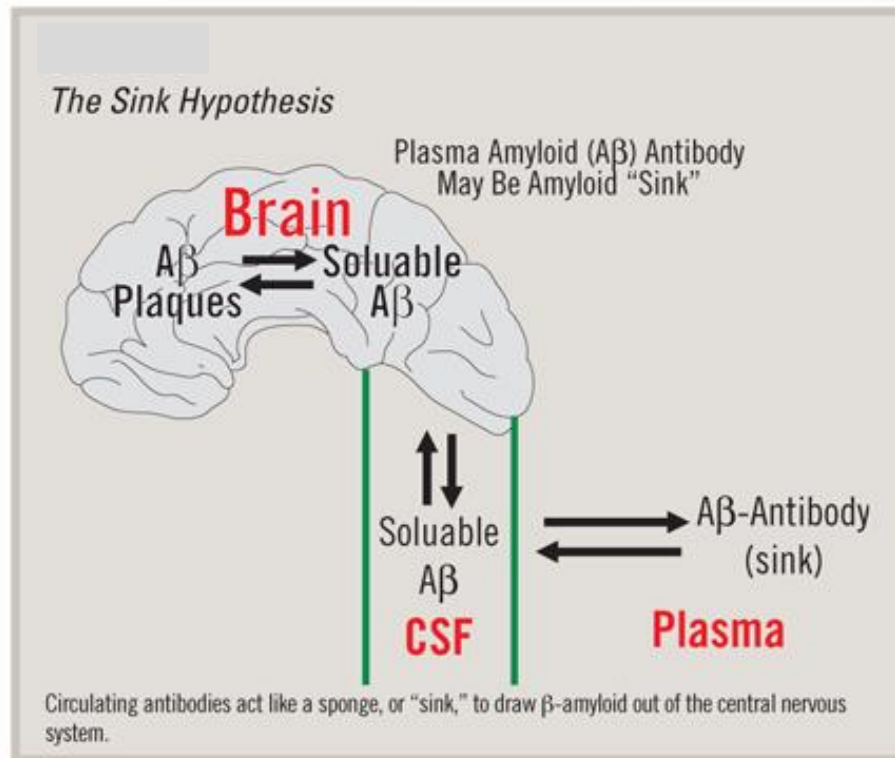


Dożyłne immunoglobuliny Tuzdzkie w chorobie Alzheimera

- obiecujące w badaniach pilotażowych (Dodel et.al, J of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2004) → poprawa funkcji poznawczych ocenianych w skali Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive (ADAS-cog) + obniżenie poziomu $\alpha\beta$ amyloidu w PMR
- ivIg zawierają naturalne autoprzeciwciała przeciwko $A\beta$ (nAbs- $A\beta$), które mogą hamować toksyczny efekt $A\beta$
- poziom nAbs- $A\beta$ u pacjentów z AD jest niższy niż w zdrowej populacji (leczenie substytucyjne?)
- szereg badań klinicznych



Choroba Alzheimera: hipoteza „zlewu”



Dożyłne immunoglobuliny ludzkie w chorobie Alzheimera

Table II. Clinical trials with intravenous immunoglobulin (IVIg) in Alzheimer's disease patients (pts)

Study	IVIg (dose; administration regimen)	Pts	No. of pts	Duration	Cognitive outcome	A β ₁₋₄₀	A β ₁₋₄₂	Imaging studies	Adverse effects
Completed studies									
Kountouris ^[35]	Octagam® 0.2 g/kg/4 wk + piracetam	NA	8+8	12 mo	NA	NA	NA	NA	NA
Dodel et al. ^[36]	Octagam® 1.2 g/kg/4 wk	Mild to moderate MMSE	5	6 mo	ADAS-cog MI: 3.7 points MMSE MI: 1.6 points	Serum ↑ CSF ↓	Serum ↔ CSF ↔	np	Headache, confusion
Relkin et al. ^[37]	Gammagard™ S/D 0.4 g/kg/1 wk (n=2); 0.4 g/kg/2 wk (n=2); 1 g/kg/2 wk (n=2); 2 g/kg/mo (n=2)	Mild to moderate MMSE	8	6 mo; washout 3 mo; 1 g/kg/2 wk for 3 mo followed by 0.4 g/kg/2 wk for 6 mo	MMSE MI: 2.5 points	Serum ↑ CSF ↓	Serum ↑ CSF ↓	np	Headache, chills, diaphoresis, fever, transient confusion
Relkin et al. ^{[38]a}	Gammagard™ Liquid; Gammagard™ S/D 0.2 g/kg/2 wk (n=4); 0.4 g/kg/4 wk (n=4); 0.4 g/kg/4 wk (n=4); 0.8 g/kg/4 wk (n=4); placebo (n=8)	Mild to moderate MMSE	24	6 mo followed by 12 mo open-label treatment	ADAS-cog MI: 5.27 points NPI ↑	Serum ↑ CSF ↓	Serum ↑ CSF ↓	FDG-PET ↑	Rash, haemoglobin decrease
Ongoing studies									
Baxter ^[39]	Gammagard™ 0.2 g/kg/2 wk; 0.4 g/kg/4 wk	Mild to moderate	~360	70 wk	Primary outcome: ADAS-cog; CGI-C	nieskuteczne! ⇒			
Octapharma ^[40]	Octagam 0.1 g/kg/2 wk; 0.25 g/kg/2 wk; 0.4 g/kg/2 wk; 0.2 g/kg/4 wk; 0.5 g/kg/4 wk; 0.8 g/kg/4 wk; placebo/2 wk; placebo/4 wk	Mild to moderate	56	24 wk	Primary outcome: change of A β in serum/CSF	nieskuteczne!			

a 8 patients received Gammagard™ Liquid; 8 patients received Gammagard™ S/D.

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive; CGI-C = Clinical Global Impressions - Change; CSF = cerebrospinal fluid; FDG-PET = Fluorodeoxyglucose positron emission tomography; MI = mean improvement; MMSE = Mini-Mental State Examination; NA = not available; np = not performed; NPI = Neuropsychiatric Inventory.

N=55

bez wpływu na:
- poziom A β w surowicy i w PMR
- parametry atrofii hipokampa i mózgu

ALE:

- spadek metabolizmu glukozy w hipokampie i korze skroniowej przyśrodkowej był mniejszy u pacjentów leczonych ivlg niż w grupie nielezionej (FDG-PET)

Choroba Alzheimera

IMMUNOTERAPIA: potencjalny wpływ na produkcję, agregację i odkładanie amyloidu → obiecująca strategia!

CZYNNA (szczepionka)

- Zalety:
 - + może być stosowana na szeroką skalę (np. w prewencji),
 - + trwały efekt,
 - + stosunkowo niewielki koszt.
- wady:
 - potencjalne efekty niepożądane - nieodwracalne.

BIERNA (przeciwciało monoklonalne)

- Zalety:
 - + nie zależy od immunokompetencji pacjenta (może być stosowana u osób w podeszłym wieku),
 - + kontrola nad typem i mianem przeciwciał,
 - + bez efektów niepożądanych związanych z odpowiedzią T-komórkową,
 - + potencjalne efekty niepożądane - odwracalne.
- wady: kosztowna! wymaga regularnego stosowania!
 - ryzyko rozwoju przeciwciał neutralizujących?

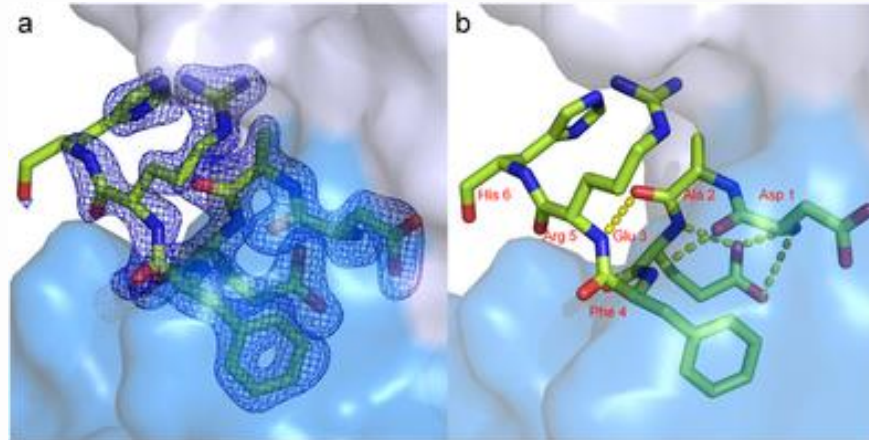
Aktywna immunoterapia w chorobie Alzheimera

- pierwsza próba kliniczna z aktywną szczepionką AN1792 (immunizacja pełnej długości A β 1-42) przerwana w 2002 z powodu obserwowanych powikłań (zapalenie opon i mózgu u 6% pacjentów + brak pozytywnego wpływu na funkcje poznawcze)
- druga generacja szczepionek aktywnych \rightarrow w próbach klinicznych na etapie I-II fazy:

CAD106 (fragment A β 1-6 + nośnik w postaci zwielokrotnionego białka otoczki bakteriofaga Q β) – zakończono badanie II fazy

Bierna immunoterapia w chorobie Alzheimera

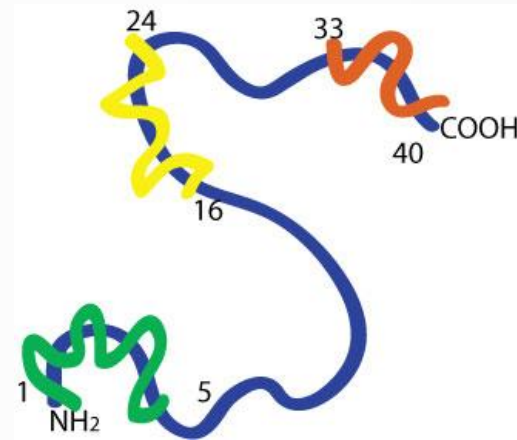
Bapineuzumab



- humanizowane przeciwciało wiążące N-koniec A β
- zakończono badania I, II i III fazy
- zmniejsza zawartość amyloidu w mózgu (PET)
- brak efektów klinicznych
- ryzyko obrzęku wazogennego oraz mikrokrwotoków, szczególnie u nosicieli 1 lub 2 alleli apoE- ϵ 4

Bierna immunoterapia w chorobie Alzheimera

solanezumab

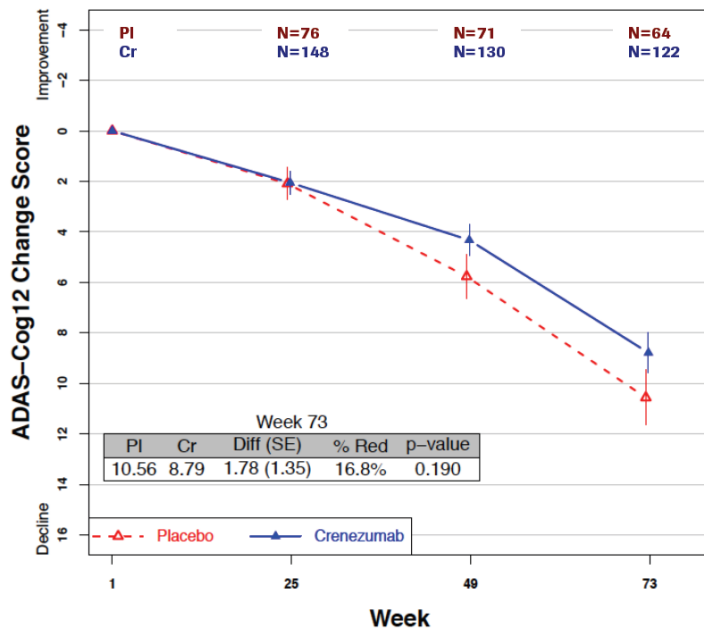


- humanizowane przeciwciało wiążące rejon środkowy Aβ, wiąże się preferencyjnie z formą rozpuszczalną amyloidu
- zakończono badania I, II i III fazy
- nie zwiększa ryzyka obrzęku wazogenego oraz mikrokrokrwotoków
- nie spowalnia postępu deterioracji funkcji poznawczych u pacjentów z otępieniem stopnia łagodnego

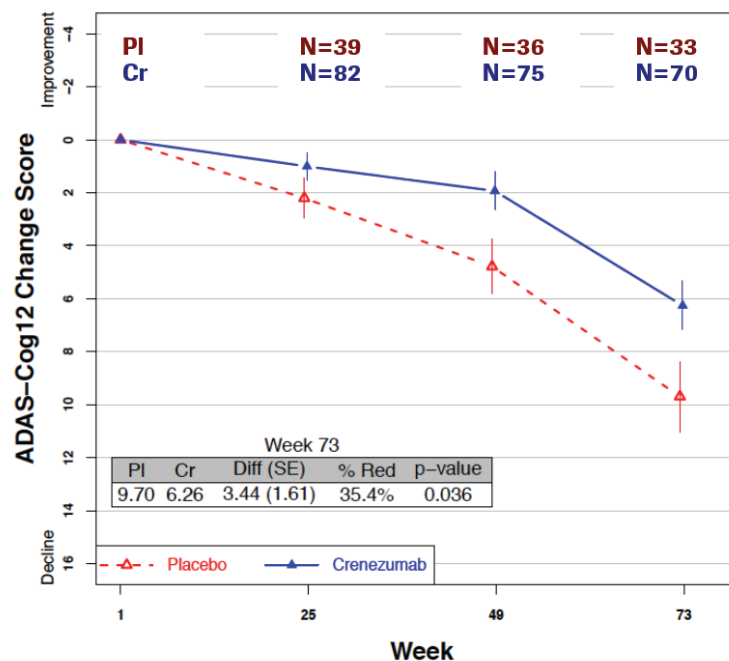
Bierna immunoterapia w chorobie Alzheimera

- Crenezumab
- Humanizowane przeciwciało wiążące rozpuszczalną, oligomeryczną formę A β oraz formę włókienkową

15 mg/kg q4w IV (High Dose)

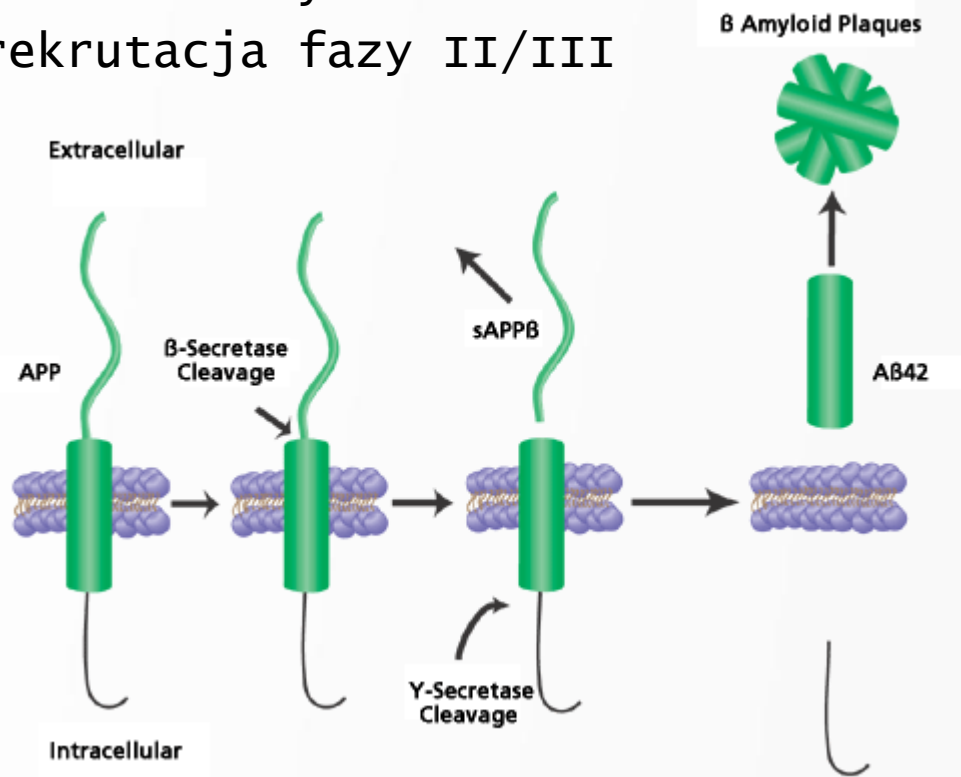


MMSE 22-26



Inne strategie lecznicze w chorobie Alzheimera

- Inhibitory beta-sekretazy (beta secretase cleaving enzyme, BACE)
- AZD3293 koniec I fazy
- MK-8931: rekrutacja fazy II/III



Insulina i choroba Alzheimera

- Choroba Alzheimera jako forma mózgowa cukrzycy!
- Hiperglikemia i hiperinsulinemia korelują dodatnio z rozwojem choroby Alzheimera.
- W mózgach osób z chorobą Alzheimera obserwuje się obniżoną reaktywność na insulinę (ośrodkowa insulinooporność).
- Insulina odgrywa rolę w procesach neuroplastyczności, ma też właściwości neuroprotekcyjne.

Roła insuliny w OUN

- Mózg zużywa 2/3 zasobów glukozy w organizmie
- Insulina przechodzi przez barierę krew-mózg za pośrednictwem transportu receptorowego
- Insulina jest także syntetyzowana w mózgowiu (jej funkcja nie jest znana)

Wpływ pośredni

Regulacja stężenia glukozy na obwodzie

Wpływ bezpośredni

Receptory dla insuliny w korze mózgu, hipokampie, podwzgórzu i opuszce węchowej

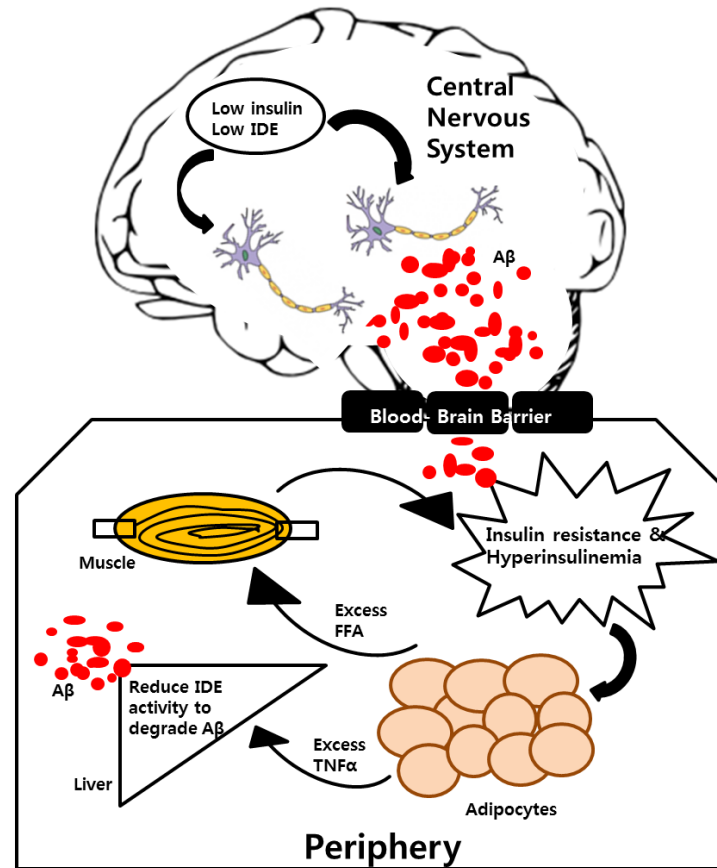
Sprzyja procesom zapamiętywania, szczególnie w zakresie pamięci werbalnej, i uczenia się

Modulacja stężenia Ach w układzie limbicznym i podwzgórzu

Regulacja endocytozy receptorów AMPA powodujących depresję przekaźnictwa (+) w hipokampie i wzgórzu

Stymulacja przekaźnictwa za pośrednictwem receptorów NMDA

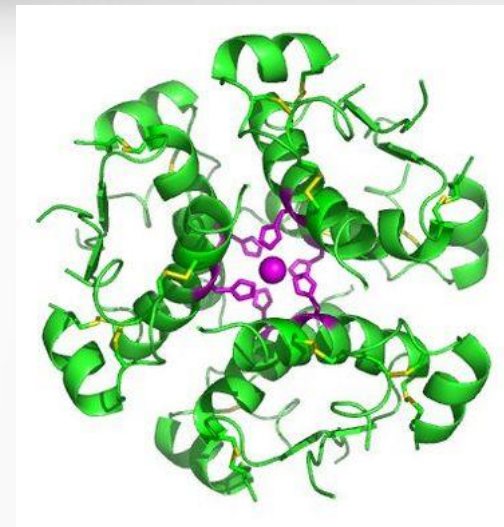
Insulinooporność a choroba Alzheimera



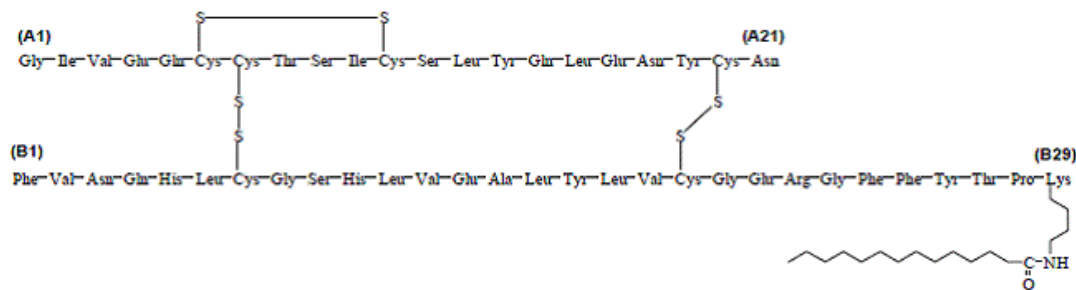
Sung Min Son, Hong Joon Shin and Inhee Mook-Jung (2011). Insulin Resistance and Alzheimer's Disease, Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes, Prof. Mark Zimering (Ed.), ISBN: 978-953-307-590-7, InTech, DOI: 10.5772/23409.
Available from: <http://www.intechopen.com/books/topics-in-the-prevention-treatment-and-complications-of-type-2-diabetes/insulin-resistance-and-alzheimer-s-disease>

Insulina w Leczeniu AD

- donosowa insulina o przedłużonym działaniu (detemir)
- N=60 MCI lub choroba Alzheimera z otępieniem w stopniu łagodnym do średniego
- Placebo lub donosowo 20 lub 40IU detemiru → poprawa funkcji poznawczych u nosicieli apoE-ε4



Claxton et al. Long-Acting Intranasal Insulin Detemir Improves Cognition for Adults with Mild Cognitive Impairment or Early-Stage Alzheimer's Disease Dementia. J Alzheimers Dis. 2014 Nov 5



Choroba Parkinsona

CO WIEMY?

80%



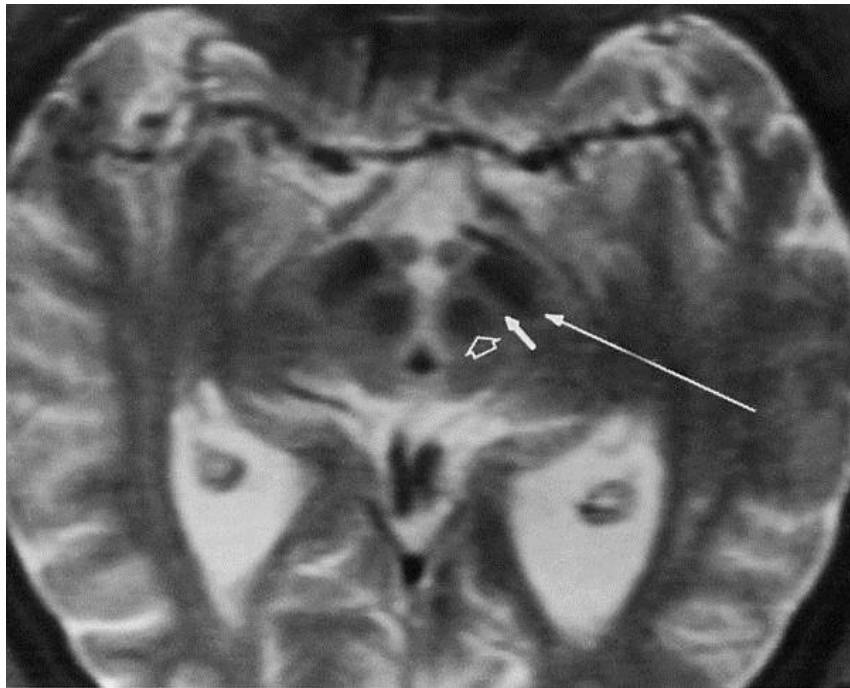
poza postacią idiopatyczną opisuje się postaci uwarunkowane genetycznie o zróżnicowanym dziedziczeniu (AD,AR) i zmiennej penetracji genu (najcz. PARK2)

Szybkość starzenia się komórek SN 8-10x większa niż podczas fizjologicznego starzenia się

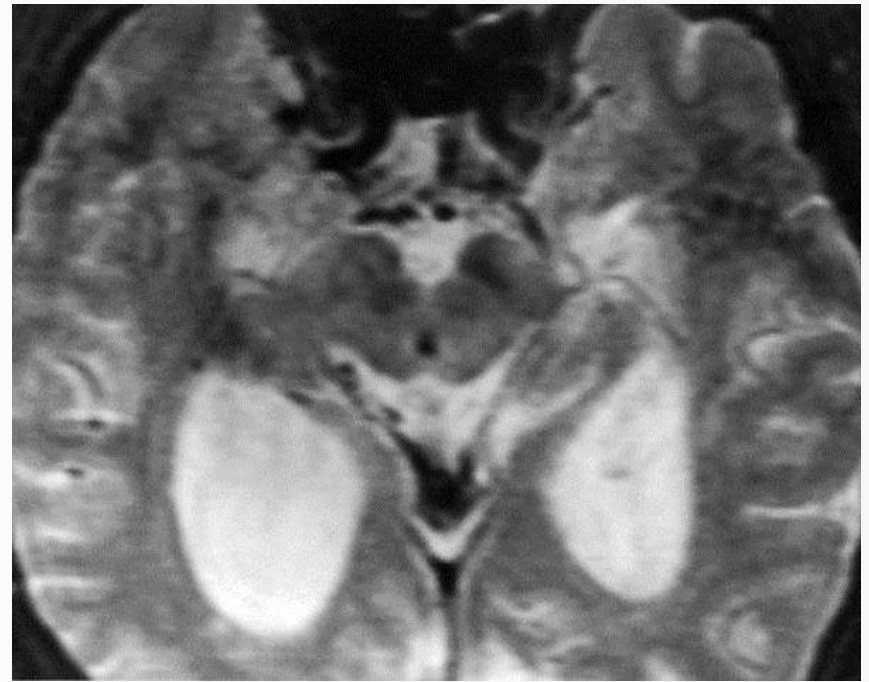
W uszkodzonych neuronach stwierdza się śródcytoplazmatyczne wtręty kwasochłonne zwane ciałami Lewy'ego

- dobra odpowiedź na lewodopę przez min. 5 lat

Choroba Parkinsona



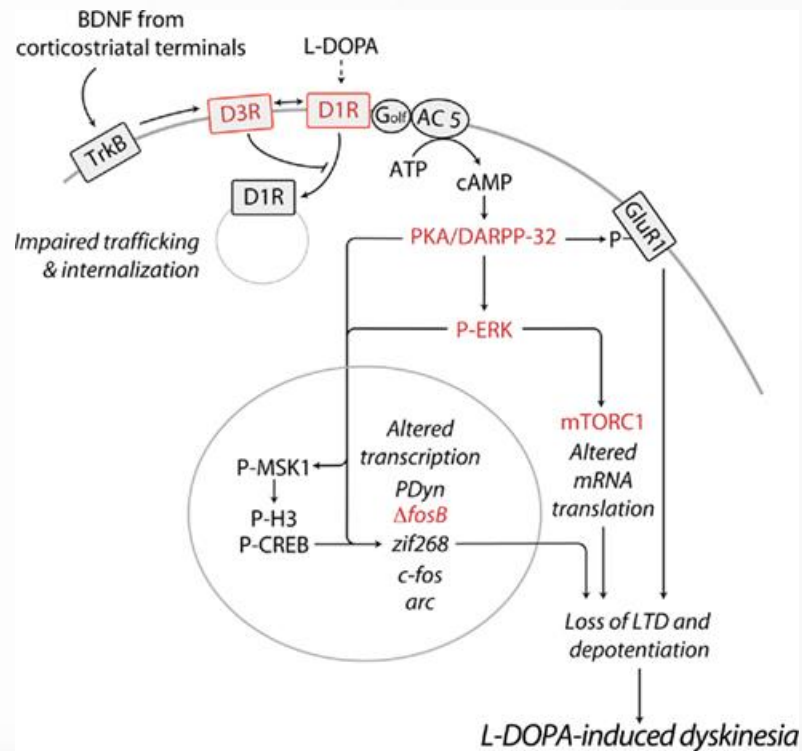
zdrowa osoba



pacjent z chorobą Parkinsona

Lewodopa w chorobie Parkinsona

- LEWODOPA (L-3,4-dihydroksyfenyloalanina, L-DOPA) to prekursor dopaminy, który stanowi skuteczne leczenie substytucyjne w chorobie Parkinsona
- ALE: długotrwałe stosowanie lewodopy prowadzi do powikłań ruchowych



Feyder M. et al.
L-DOPA-induced dyskinesia and abnormal signaling in striatal medium spiny neurons: focus on dopamine D1 receptor-mediated transmission. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2011; 5 (71)

Kanabinoidy w PD

- w badaniach eksperymentalnych agoniści receptorów kanabinoidowych wykazywali skuteczność w zmniejszaniu dyskinez wywołanych przez lewodopę w modelach zwierzęcych choroby Parkinsona
- Nie jest poznany dokładny mechanizm tego działania
- Hipoteza: kanabinoidy regulują ścieżki sygnałowe odpowiadające za PKA-zależną fosforylację białka DARPP-32 w neuronach prążkowie
- Ko-ekspresja receptorów CB1 oraz D1 i D2 w prążkowie
- Receptory CB2 znajdują się przede wszystkim na komórkach gwałowych i uczestniczą w reakcjach immunologicznych

Kanabinoïdy w PD

Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study

Article abstract—The lateral segment of the globus pallidus (GPI) is thought to be overactive in levodopa-induced dyskinesia in PD. Stimulation of cannabinoid receptors in the GPI reduces γ -aminobutyric acid (GABA) reuptake and enhances GABA transmission and may thus alleviate dyskinesia. In a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial ($n = 7$), the authors demonstrate that the cannabinoid receptor agonist nabilone significantly reduces levodopa-induced dyskinesia in PD.

NEUROLOGY 2001;57:2108–2111

K.A. J

CME

Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease

RCGP, PhD;

A randomized double-blind crossover study

C.B. Carroll, PhD, MRCP; P.G. Bain, MD, FRCP; L. Teare, BM BCh, MRCP; X. Liu, MB, PhD; C. Joint, RGN; C. Wroath, BA, RGN; S.G. Parkin, BM BCh, MRCP; P. Fox, BM BCh, MRCP; D. Wright, PhD; J. Hobart, PhD, MRCP; and J.P. Zajicek, PhD, FRCP

Abstract—*Background:* The long-term treatment of Parkinson disease (PD) may be complicated by the development of levodopa-induced dyskinesia. Clinical and animal model data support the view that modulation of cannabinoid function may exert an antidyskinetic effect. The authors conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial to examine the hypothesis that cannabis may have a beneficial effect on dyskinesia in PD. *Methods:* A 4-week dose escalation study was performed to assess the safety and tolerability of cannabis in six PD patients with levodopa-induced dyskinesia. Then a randomized placebo-controlled crossover study (RCT) was performed, in which 19 PD patients were randomized to receive oral cannabis extract followed by placebo or vice versa. Each treatment phase lasted for 4 weeks with an intervening 2-week washout phase. The primary outcome measure was a change in Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (items 32 to 34) dyskinesia score. Secondary outcome measures included the Rush scale, Bain scale, tablet arm drawing task, and total UPDRS score following a levodopa challenge, as well as patient-completed measures of a dyskinesia activities of daily living (ADL) scale, the PDQ-39, on-off diaries, and a range of category rating scales. *Results:* Seventeen patients completed the RCT. Cannabis was well tolerated, and had no pro- or antiparkinsonian action. There was no evidence for a treatment effect on levodopa-induced dyskinesia as assessed by the UPDRS, or any of the secondary outcome measures. *Conclusions:* Orally administered cannabis extract resulted in no objective or subjective improvement in dyskinesias or parkinsonism.

NEUROLOGY 2004;63:1245–1250

Kanabinoidy w PD

Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

The CB1 cannabinoid receptor agonist reduces L-DOPA-induced motor fluctuation and ERK1/2 phosphorylation in 6-OHDA-lesioned rats

This article was published in the following Dove Press journal:

Drug Design, Development and Therapy

4 November 2014

[Number of times this article has been viewed](#)

Stymulacja receptorów CB1 powoduje:

1. zmniejszenie fluktuacji ruchowych indukowanych lewodopą u chorych zwierząt
2. zmniejszenie indukowanej lewodopą fosforylacji DARPP-32 oraz ERK

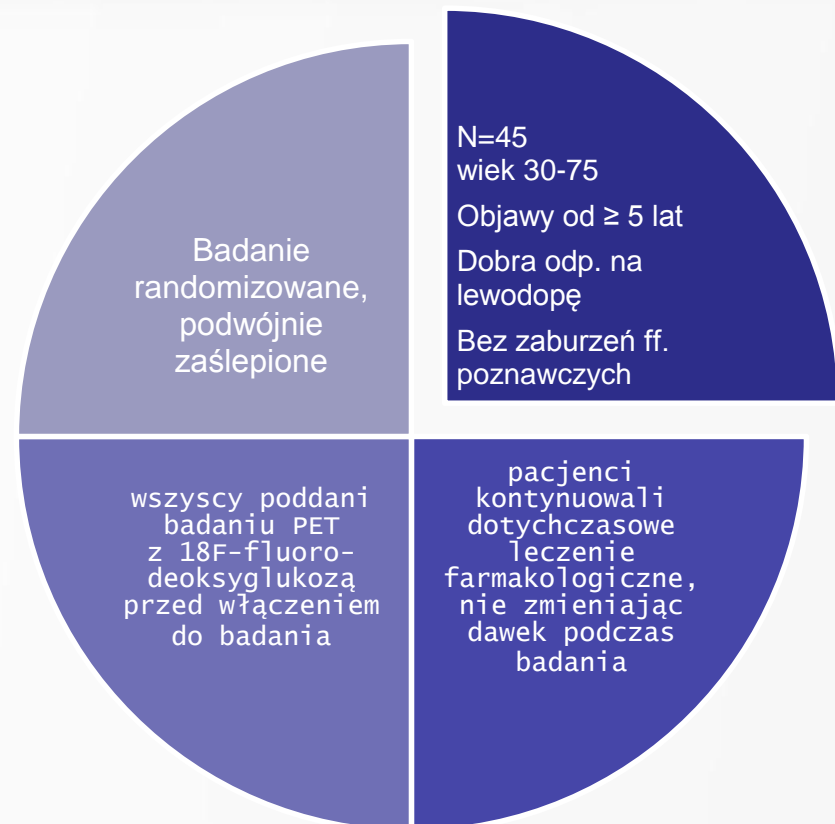
motor fluctuation. However, chronic injections of WIN-55,212-2 significantly attenuated abnormal behavioral responses to L-DOPA in 6-OHDA-lesioned rats. Similarly, chronic injections of WIN-55,212-2 influence the L-DOPA-induced alteration of DARPP-32 and ERK1/2 phosphorylation status in striatal neurons. These data provide evidence for the active involvement of CB1 cannabinoid receptors in the regulation of L-DOPA action during PD therapy.

Keywords: striatum, the CB1 receptor agonist WIN-55,212-2, 6-hydroxydopamine, Parkinson's disease, motor fluctuation, L-DOPA

Terapia genowa w chorobie Parkinsona

obustronne podanie wektora genowego dla dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD) do jąder niskowzgórzowych →
poprawa sprawności ruchowej po 6 miesiącach leczenia względem grupy kontrolnej

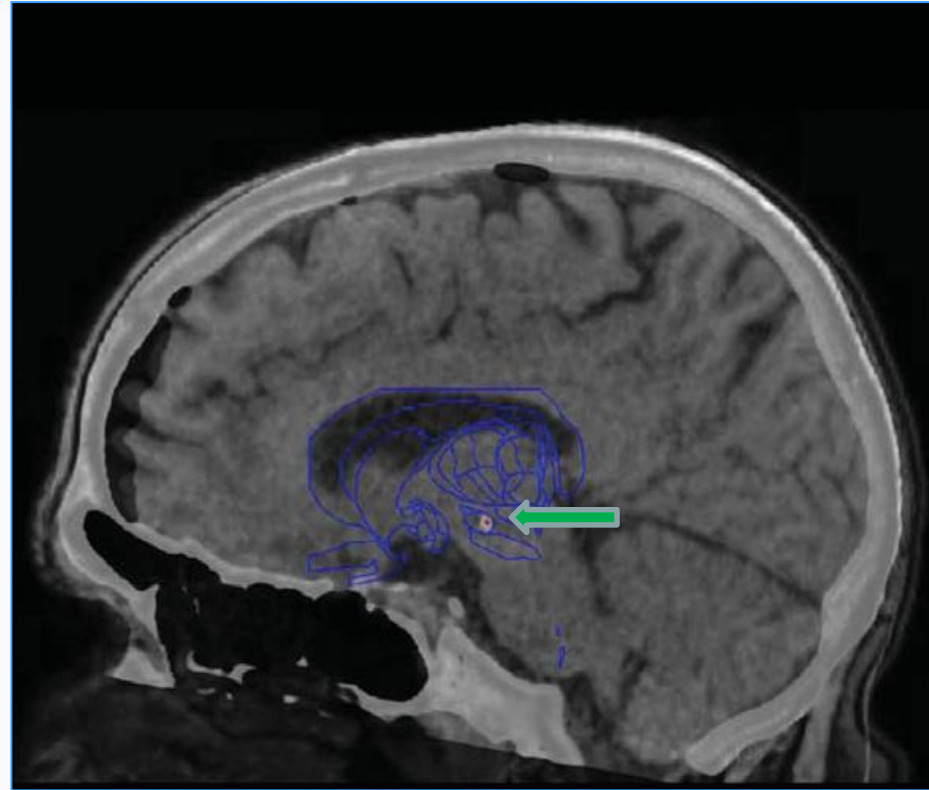
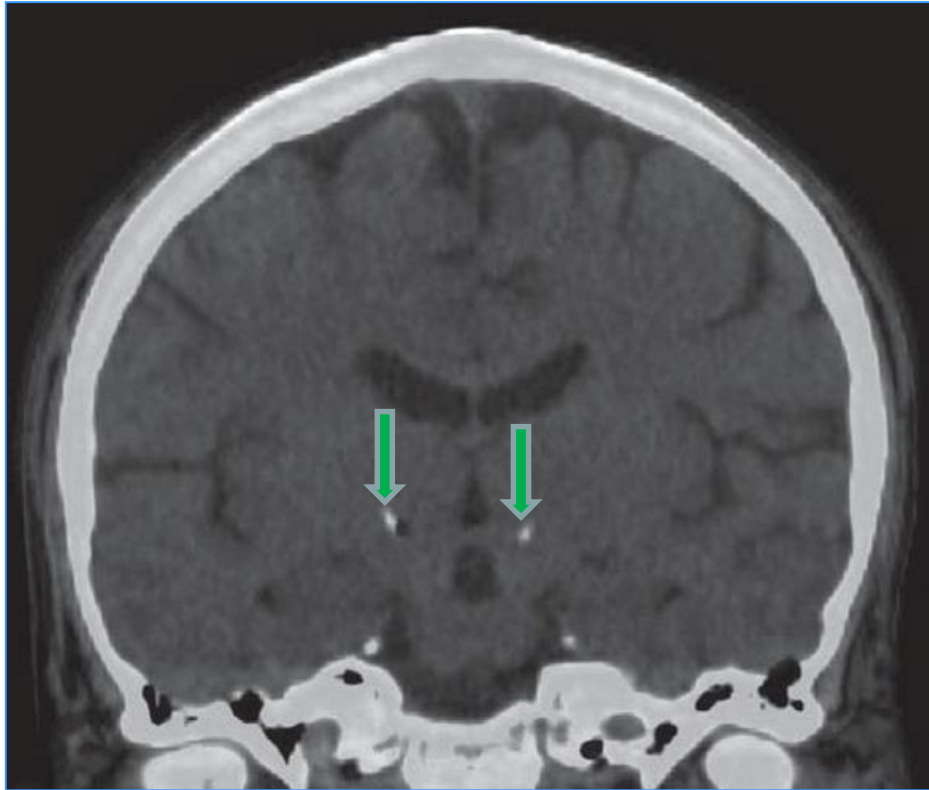
Lewitt PA et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. Lancet Neurology 2011; 10: 309-319



Terapia genowa w chorobie Parkinsona

- 23 pacjentom podano AAV2-GAD do obu j.j. niskowzgórzowych
- 22 pacjentów poddano zabiegowi pozorowanemu
- 37 pacjentów poddano końcowej analizie
- pacjentów oceniano według Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona (UPDRS, ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Terapia genowa w chorobie Parkinsona

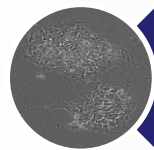


Terapia genowa w chorobie Parkinsona

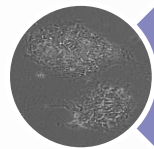
- Pacjenci leczeni z zastosowaniem iniekcji AAV2-GAD po 6 miesiącach od zabiegu uzyskali lepszy o **8.1** wynik w zakresie sprawności ruchowej w skali UPDRS, w porównaniu z wynikiem **4.7** u nieleczonych
- 50% pacjentów leczonych AAV2-GAD uzyskało poprawę rzędu co najmniej 9 punktów w skali UPDRS, w porównaniu z 21% nieleczonych
- Terapia genowa może być alternatywą dla DBS – wymaga jednak dalszych badań, w szczególności porównawczych z DBS

Komórki macierzyste w PD

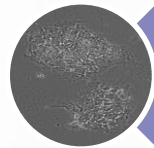
- CEL: przeszczep komórek dopaminergicznych do istoty czarnej mózgowia
- Kiedyś: transplatacja płodowej tkanki śródmózgowia zawierającej neurony dopaminergiczne do prążkowie chorych na chorobę Parkinsona
- Dziś?



embrionalne komórki
macierzyste



indukowane pluripotencjalne
komórki macierzyste



somatyczne komórki
macierzyste

Komórki macierzyste w PD

- Przeszczepione komórki dopaminergiczne powinny:
 - A. przetrwać w ludzkim mózgu
 - B. powodować reinerwację prążkowiec
 - C. dawać trwałą poprawę kliniczną

- Potencjalne/obserwowane działania niepożądane:
 - A. dyskinezy indukowane przeszczepem („zanieczyszczenie” komórkami serotoninergetycznymi)
 - B. nowotworzenie (rezydualne niezróżnicowane komórki macierzyste lub proliferujące nerwowe komórki progenitorowe)

Komórki macierzyste w PD

- Nowa metoda izolacji progenitorowych komórek dopaminergicznych z ludzkich indukowanych pluripotentnych komórek macierzystych

Stem Cell Reports

Article

ISSCR



OPEN ACCESS

Isolation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Dopaminergic Progenitors by Cell Sorting for Successful Transplantation

Daisuke Doi,¹ Bumpei Samata,¹ Mitsuko Katsukawa,¹ Tetsuhiro Kikuchi,¹ Asuka Morizane,¹ Yuichi Ono,² Kiyotoshi Sekiguchi,³ Masato Nakagawa,⁴ Malin Parmar,⁵ and Jun Takahashi^{1,6,7,*}

¹Department of Clinical Application, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, 606-8507 Kyoto, Japan

²Group for Neuronal Differentiation and Development, KAN Research Institute, Inc., 650-0047 Kobe, Japan

³Laboratory of Extracellular Matrix Biochemistry, Institute for Protein Research, Osaka University, 565-0871 Osaka, Japan

⁴Department of Reprogramming Science, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, 606-8507 Kyoto, Japan

⁵Department of Experimental Medical Science, Wallenberg Neuroscience Center, Lund University, 221 84 Lund, Sweden

⁶Department of Biological Repair, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, 606-8507 Kyoto, Japan

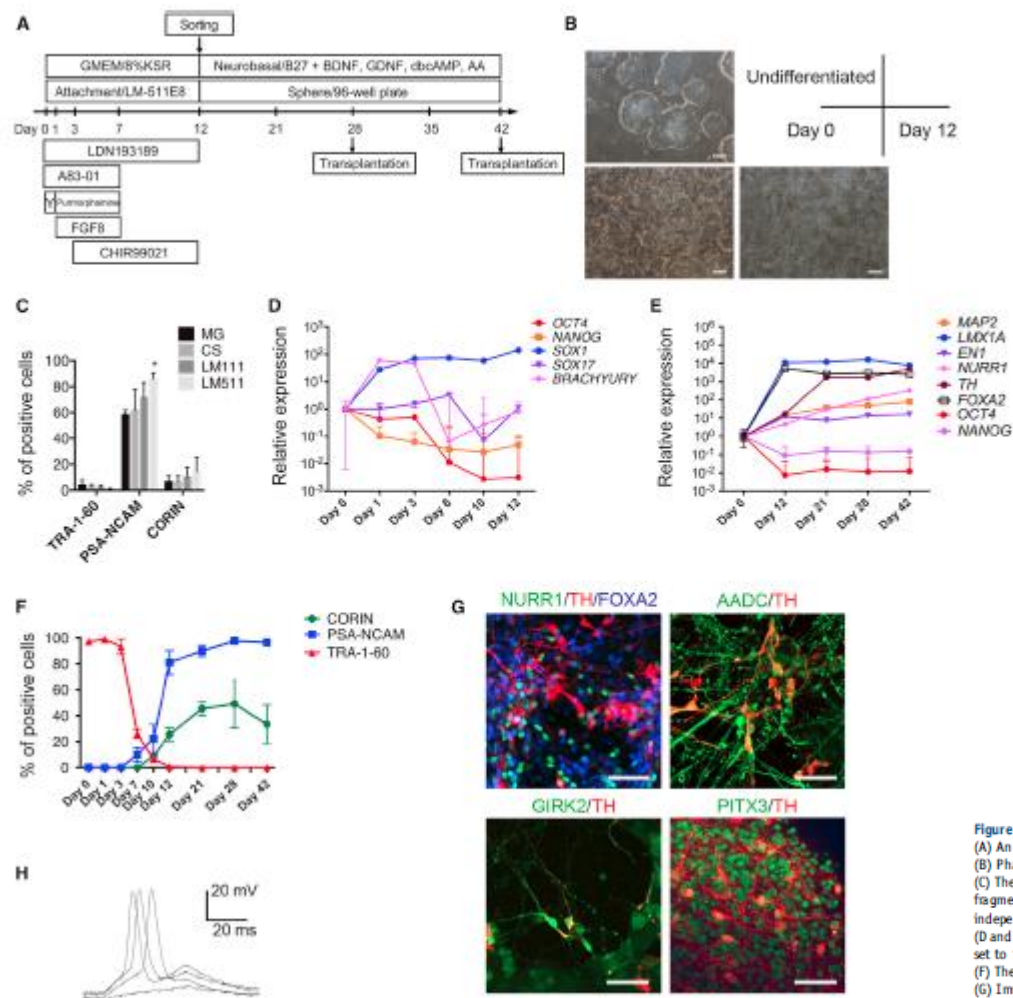
⁷Department of Neurosurgery, Kyoto University School of Medicine, 606-8507 Kyoto, Japan

*Correspondence: jbtaka@cira.kyoto-u.ac.jp

<http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.01.013>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivative Works License, which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Komórki macierzyste w PD



wyizolowane i przeszczepione komórki CORIN+ różnicowały się w kierunku neuronów dopaminergicznych, dając poprawę sprawności ruchowej bez rozwoju nowotworów!

Figure 1. Differentiation of Human iPSCs by Attachment Culture on LM511-E8
 (A) An overview of the culture protocol.
 (B) Phase-contrast images of the undifferentiated iPSCs on LM511-E8 on differentiation culture day 0 and day 12. Scale bars, 200 μ m.
 (C) The results of the flow cytometric analysis of differentiating cells on MG, CS, Laminin 111-E8 fragment (LM111), and Laminin 511-E8 fragment (LM511) on day 12. The values are the mean \pm SD. * $p = 0.0459$ by a one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test ($n = 3$ independent experiments).
 (D and E) The results of the gene expression analysis by quantitative RT-PCR. The expression level of the undifferentiated cells (day 0) was set to 1. The values are the mean \pm SD ($n = 3$ independent experiments).
 (F) The results of the temporal expression analysis by flow cytometry. The values are the mean \pm SD ($n = 4$ independent experiments).
 (G) Immunofluorescence images of the differentiated cells on poly-L-0/F/L-coated dishes on day 42. Scale bars, 50 μ m.
 (H) Current clamp recordings of induced action potentials by brief current pulses from an iPSC-derived neuron on day 42. See also Figure S1 and Tables S5 and S6.










Komórki macierzyste w PD

TRANSEURO | Home x

www.transeuro.org.uk/index.html

TRANSEURO

Innovative Approach for the Treatment of Parkinson's Disease

-  Home
-  Parkinson's Disease
-  Project Objectives
-  Partners
-  Committees
-  Patients' Organizations
-  Previous Press Releases
-  Intranet
-  Contact us

Welcome to the TRANSEURO consortium website



TRANSEURO is a European research consortium with the principal objective to develop an efficacious and safe treatment methodology for **Parkinson's disease suffering patients** using fetal cell based treatments. The consortium has gathered international experts including leading clinicians, scientists, industrial partners, ethicists and patients' representatives who have joined forces in a new round of experimental work and cell therapy trials in Parkinson's Disease.

TRANSEURO is coordinated by **Prof. Roger Barker** from the Cambridge University and is funded by the 7th Framework Program of the European Commission, Contract number HEALTH-F5-2010-242003.

Latest news

Choroby neurozwyrodnieniowe: bliższa przyszłość

- Interakcje między układem nerwowym a immunologicznym
- Rola astrocytów w chorobach neurozwyrodnieniowych
- Biomarkery (wczesna identyfikacja i leczenie w okresie bezobjawowym)
- Lepsze zrozumienie patomechanizmu neurodegeneracji – potencjalne nowe cele terapeutyczne

