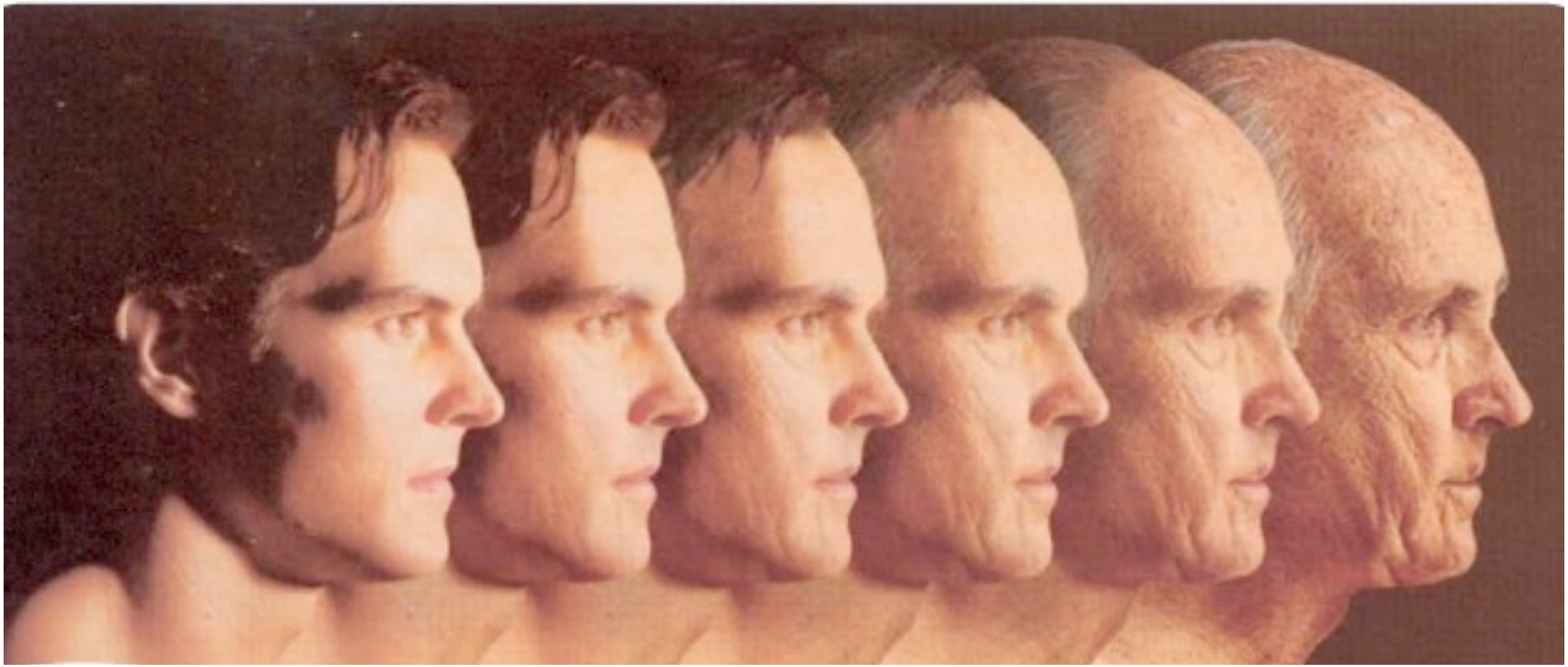
Неврологические расстройства у пожилых людей

Oh Dae Kwon MD, PhD, MA

Department of Neurology,Daegu Catholic University Medical Center

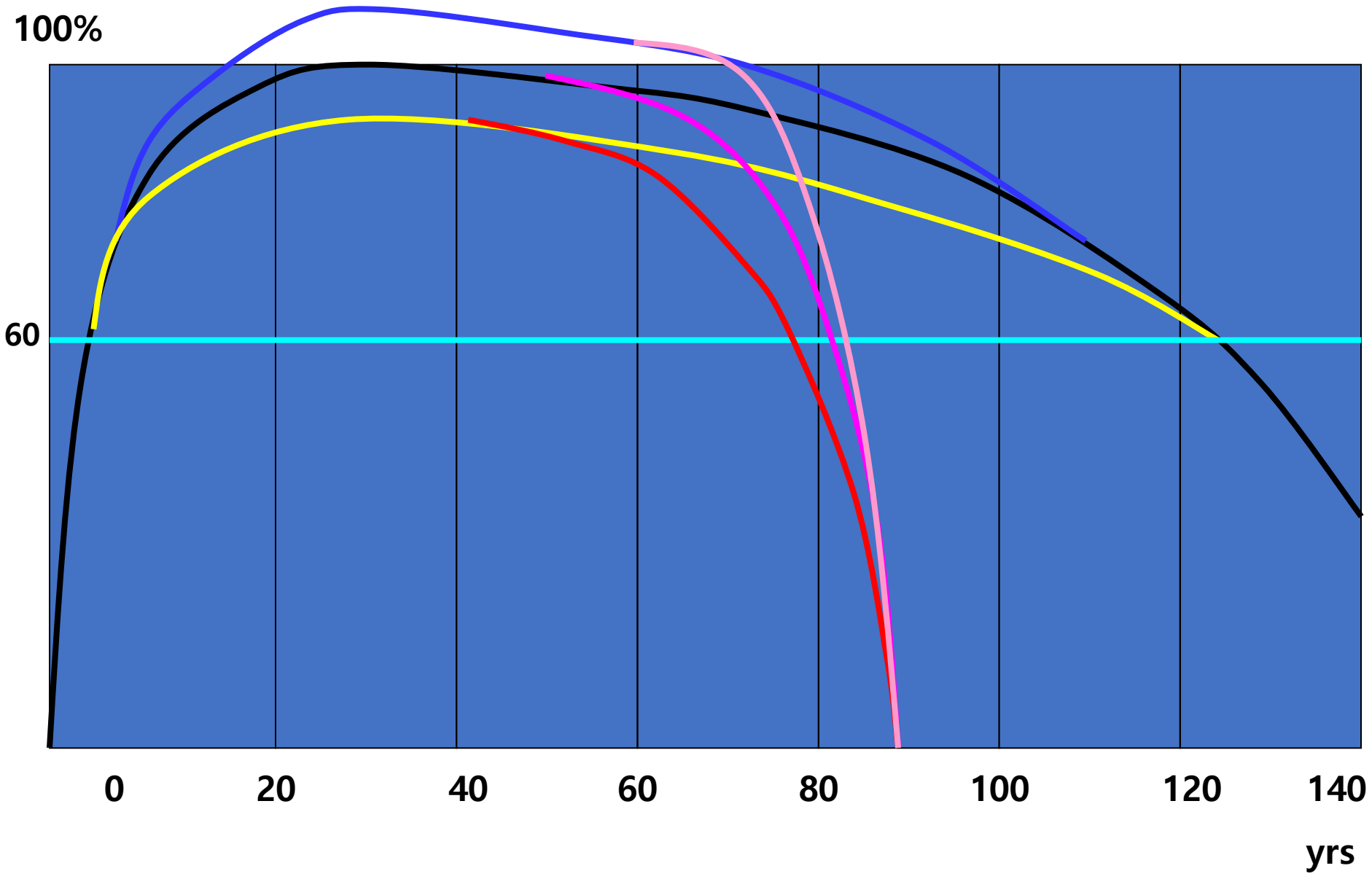
Catholic University of Daegu School of Medicine



Нервная система

- Центральная нервная система (ЦНС)
- Периферическая нервная система (ПНС)
- Автономная нервная система (АНС)

Развитие и дегенерация нервной системы



Определение

- **Дегенерация**: быстрый процесс разрушения клеток или тканей, продукты распада которых вызывают более сильную реакцию фагоцитоза и клеточного глиоза

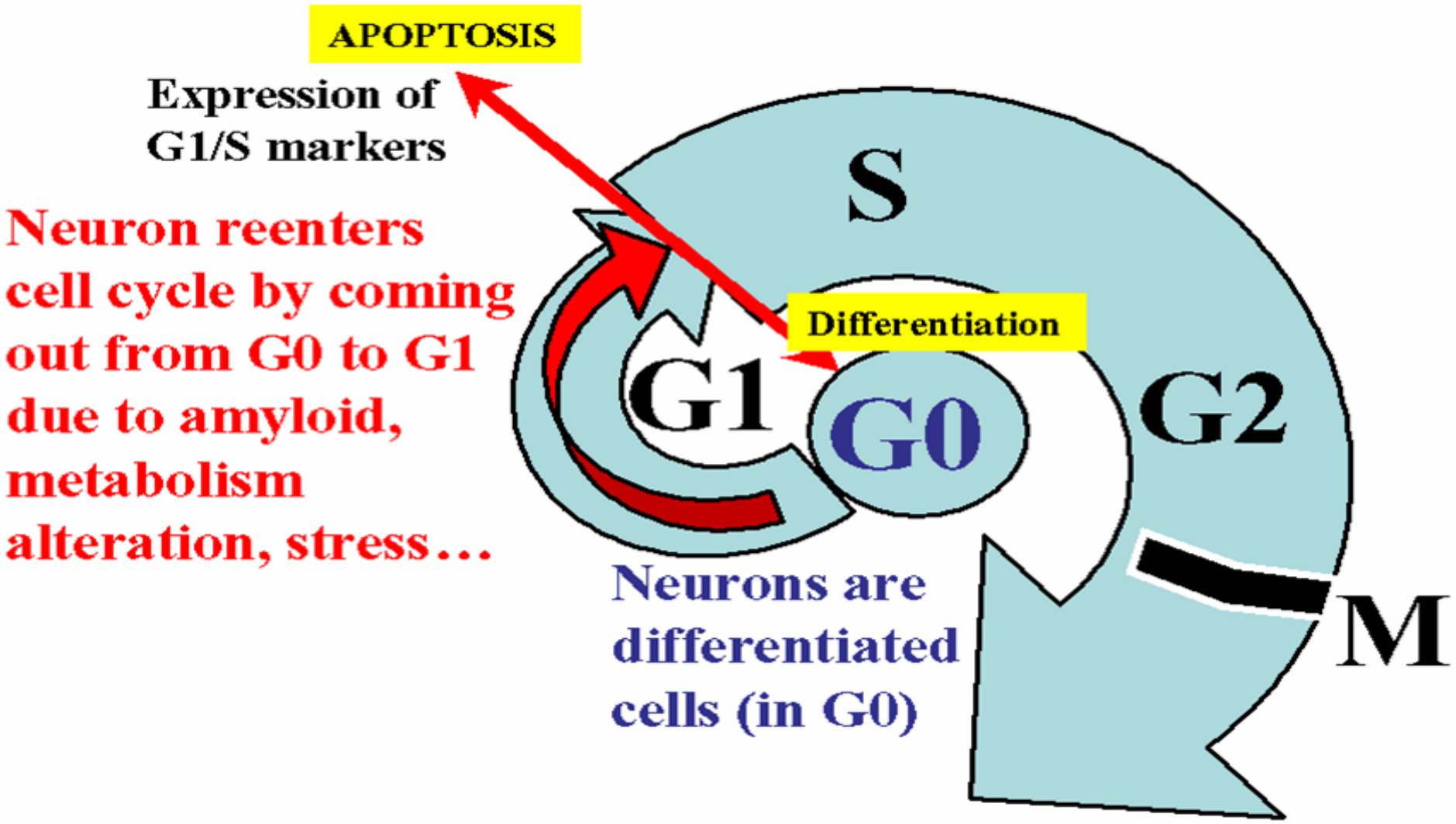
- **Атрофия**:постепенное истощение и потеря клеток, не оставляющая продукты разложения и только редко клеточный, фиброзный глиоз
- **Апоптоз**: естественная гибель клеток в ЦНС во время развития или некоторых стрессовых состояниях

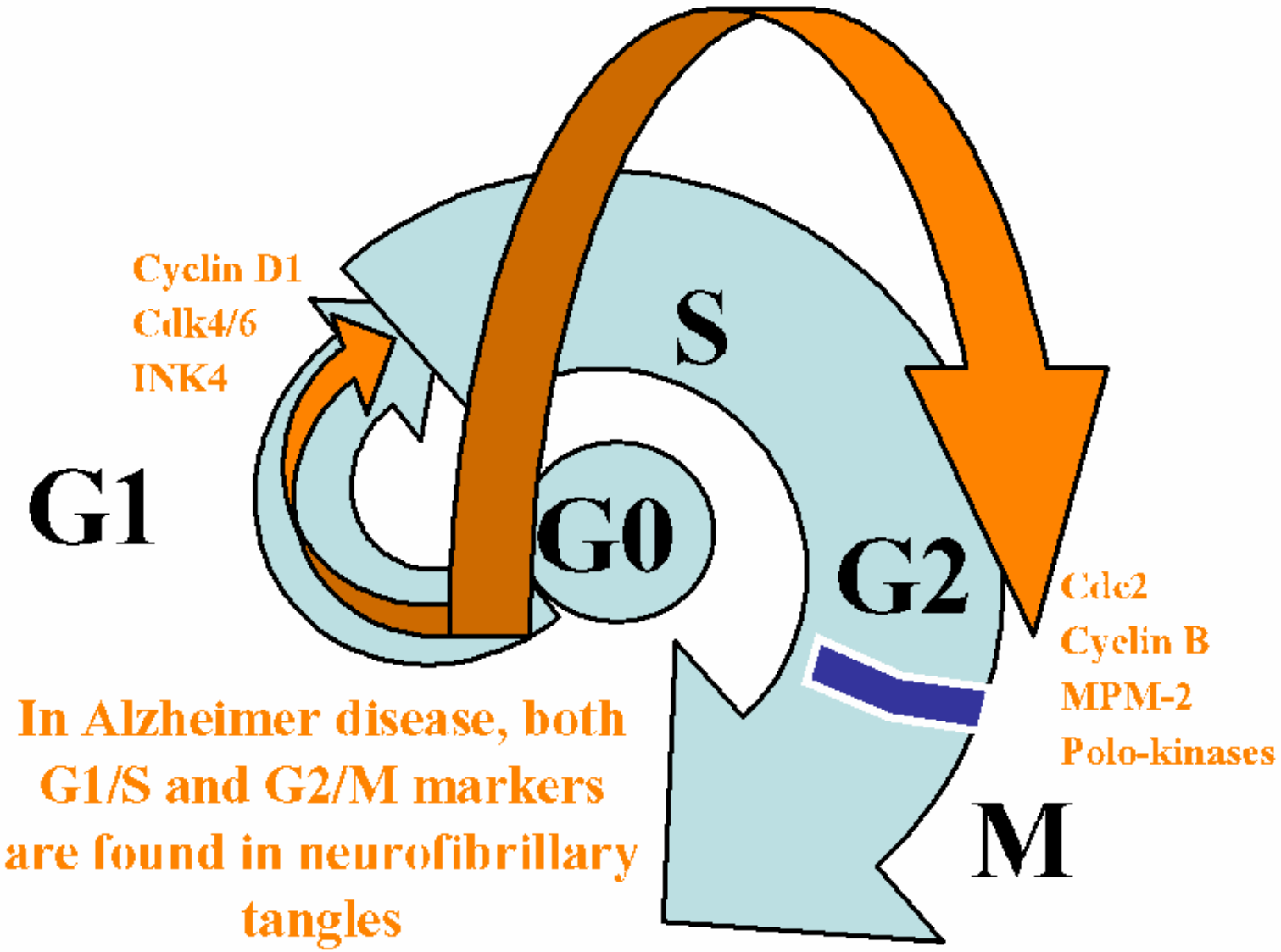
Механизм нейродегенерации

- Внеклеточный vs. Внутриклеточный Aβ:
  - Окислительное разрушение через H_2O_2
  - Ионофорный пептид, нарушающий липидный компонент и / или образование ионного канала
- Тау полимеризация(клубки, нейриты)
- Воспаление / глиальная активация
- Митохондриальная недостаточность
- Апоптоз

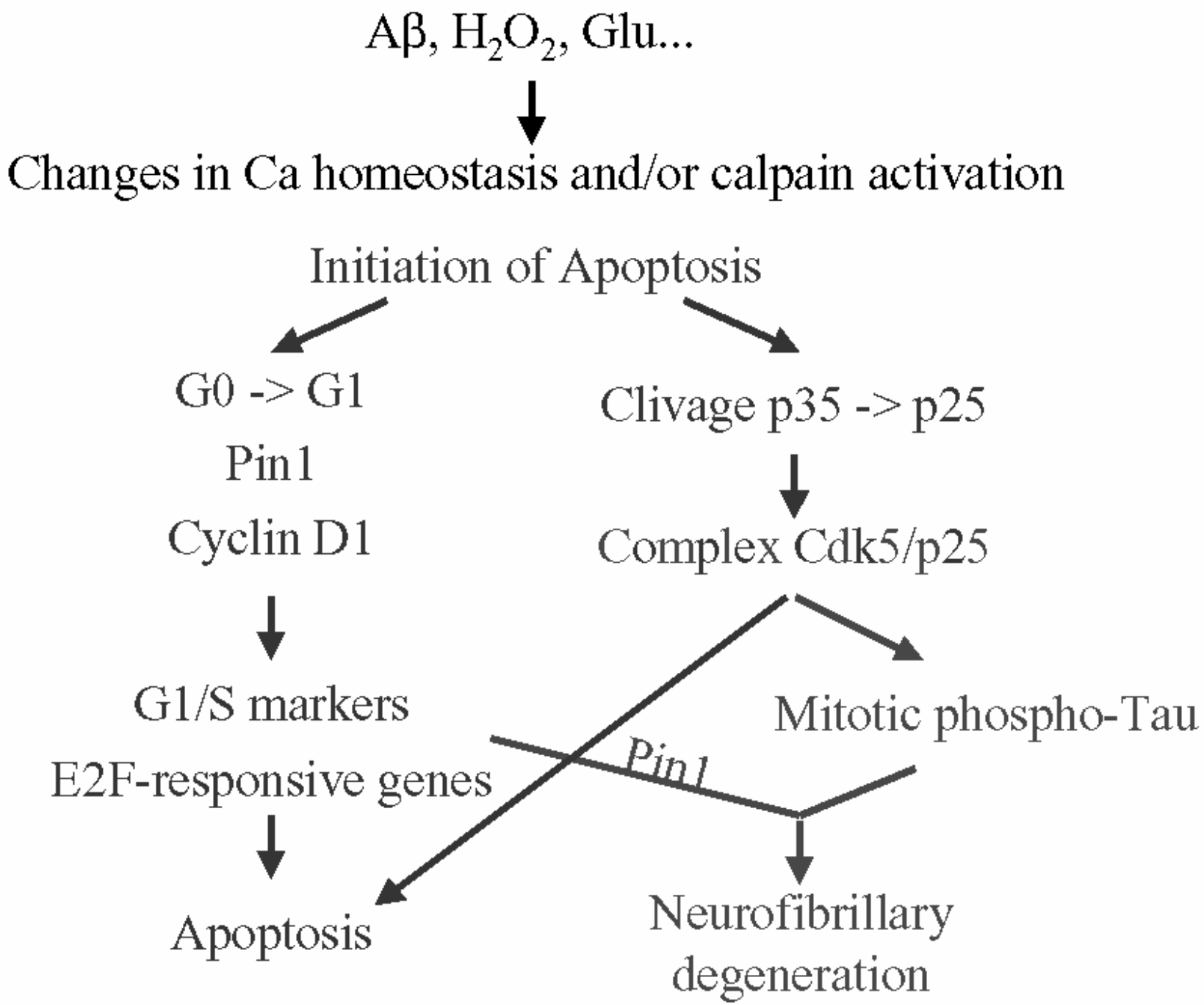
Апоптоз

- Запрограммированная гибель клетки
- Самопереваривание клеток
- Активация внутриклеточной протеазы
- Нет воспалительной реакции
- Разрушение цитоскелета, усадка клеток, мембранный блеббинг


APOPTOSIS
Expression of
G1/S markers
Neuron reenters
cell cycle by coming
out from G0 to G1
due to amyloid,
metabolism
alteration, stress…
S
Differentiation
G1
G0
G2
M
Neurons are
differentiated
cells (in G0)



In Alzheimer disease, both G1/S and G2/M markers are found in neurofibrillary tangles


Aβ, H_2O_2, Glu...
Changes in Ca homeostasis and/or calpain activation
Initiation of Apoptosis
G0 -> G1
Pin1
Cyclin D1
Clivage p35 -> p25
Complex Cdk5/p25
G1/S markers
E2F-responsive genes
Mitotic phospho-Tau
Pin1
Apoptosis
Neurofibrillary degeneration

Апоптоз III

- Нейродегенеративные заболевания:

Болезнь Альцгеймера: височно-теменная доля

Болезнь Паркинсона: SNc - substantia nigra pars compacta

Амиотрофический латеральный склероз: двигательный нейрон

Пигментный ретинит: сетчатка

Спинально-мышечная атрофия: клетки переднего рога

Апоптоз IV

Этиологический фактор

- Окислительный стресс
- Токсичность кальция
- Митохондриальный дефект
- Токсичность, связанная с возбуждением
- Дефицит фактора выживаемости

cf: апоптотический порог клетки

Лечение при апоптозе

- Антиоксидант
- CDK2/4 ингибитор(p21,p16 gene tx)
- Выживаемость фактора роста
- Генная терапия
- Дефероксамин

Характеристика дегенеративного заболевания

- Начинаются коварно
- После длительного периода нормального функционирования
- Непрерывное прогрессирующее течение
- Билатеральная симметрия

  исключение: ранняя Болезнь Паркинсона
- Может продолжаться многие годы

Дегенеративое заболевание I

- Патология

  Выборочное вовлечение анатомически и физиологически связанных систем нейронов

  пр) БАС, атаксия Фридрейха

- Радиология

  изначально без изменений

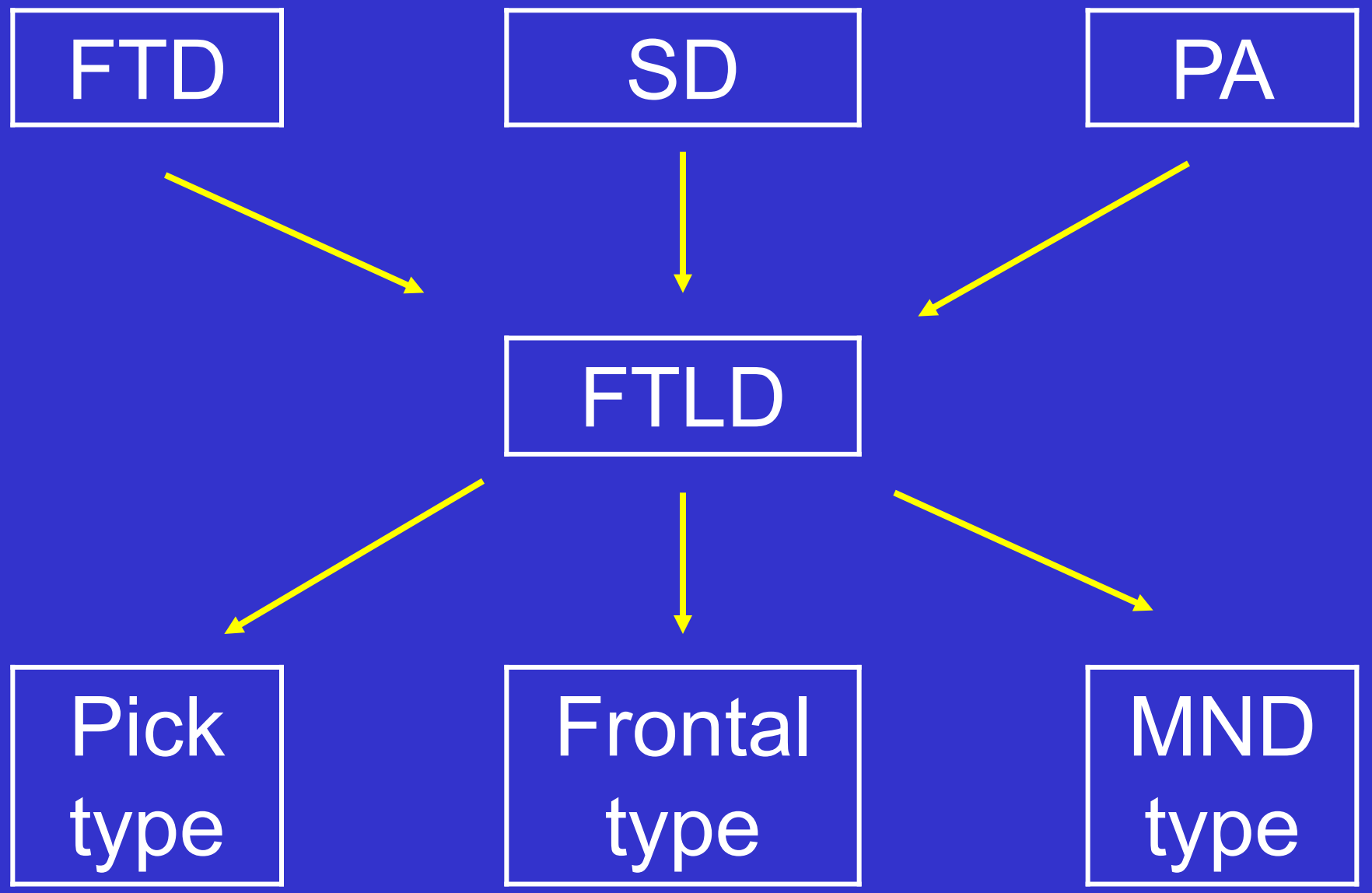
  уменьшение объема

  снижение метаболизма

Дегенеративое заболевание II

Классификация основана на

- Клиническом синдроме
- Патологической анатомии
- Генетических нарушениях


FTD
SD
PA
FTLD
Pick type
Frontal type
MND type

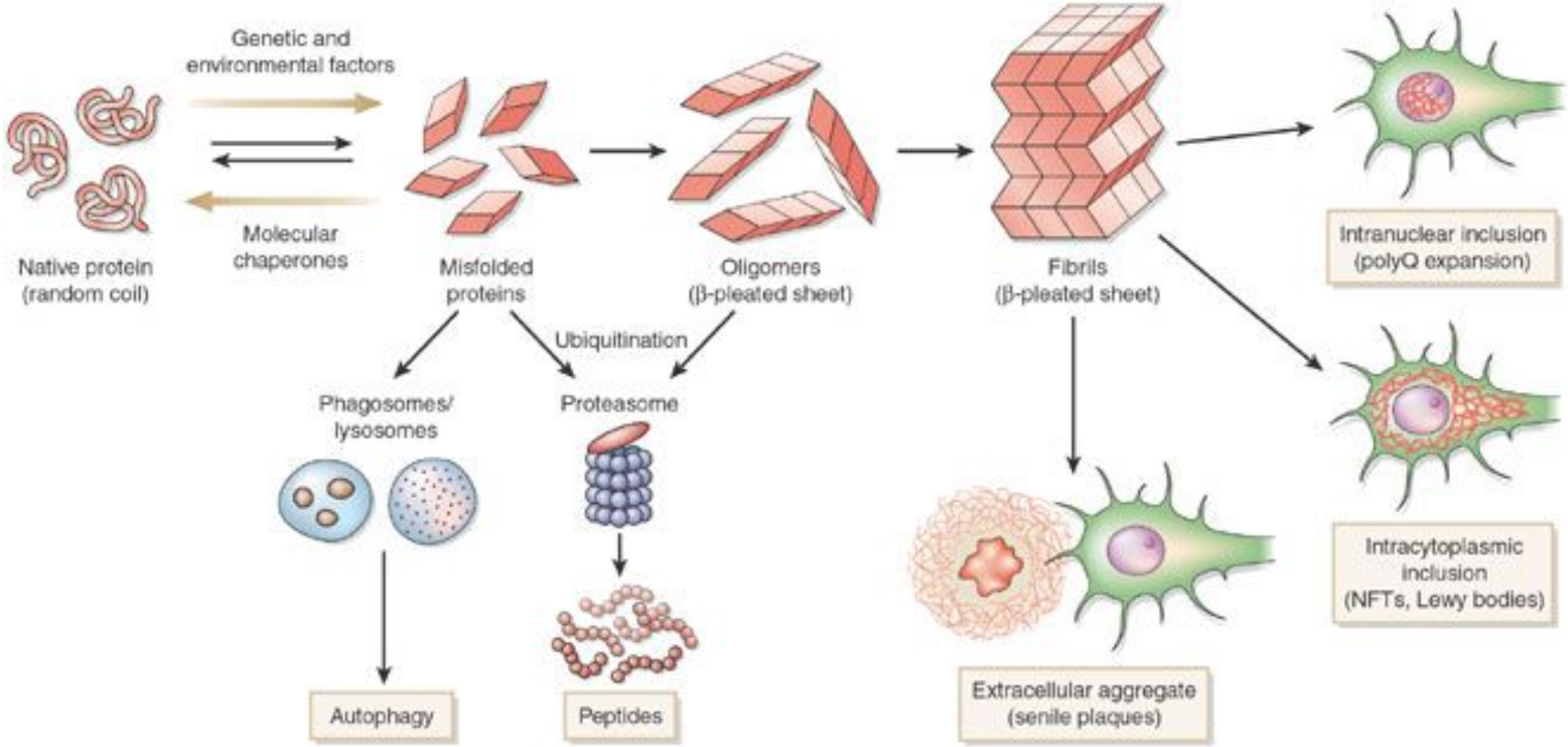
Классификация нейродегенеративных заболеваний

- Прогрессирующая деменция: Болезнь Альцгеймера
- Деминция с другими неврологическими проявлениями: HD
- Нарушение позы и движений: PD
- Атаксия: SCA
- Медленное развившаяся мышечная слабость: БАС
- Сенсомоторное нарушение: CMT
- Прогрессирующая слепота: Leber, пигментный ретинит
- Нейросенсорная тугоухость

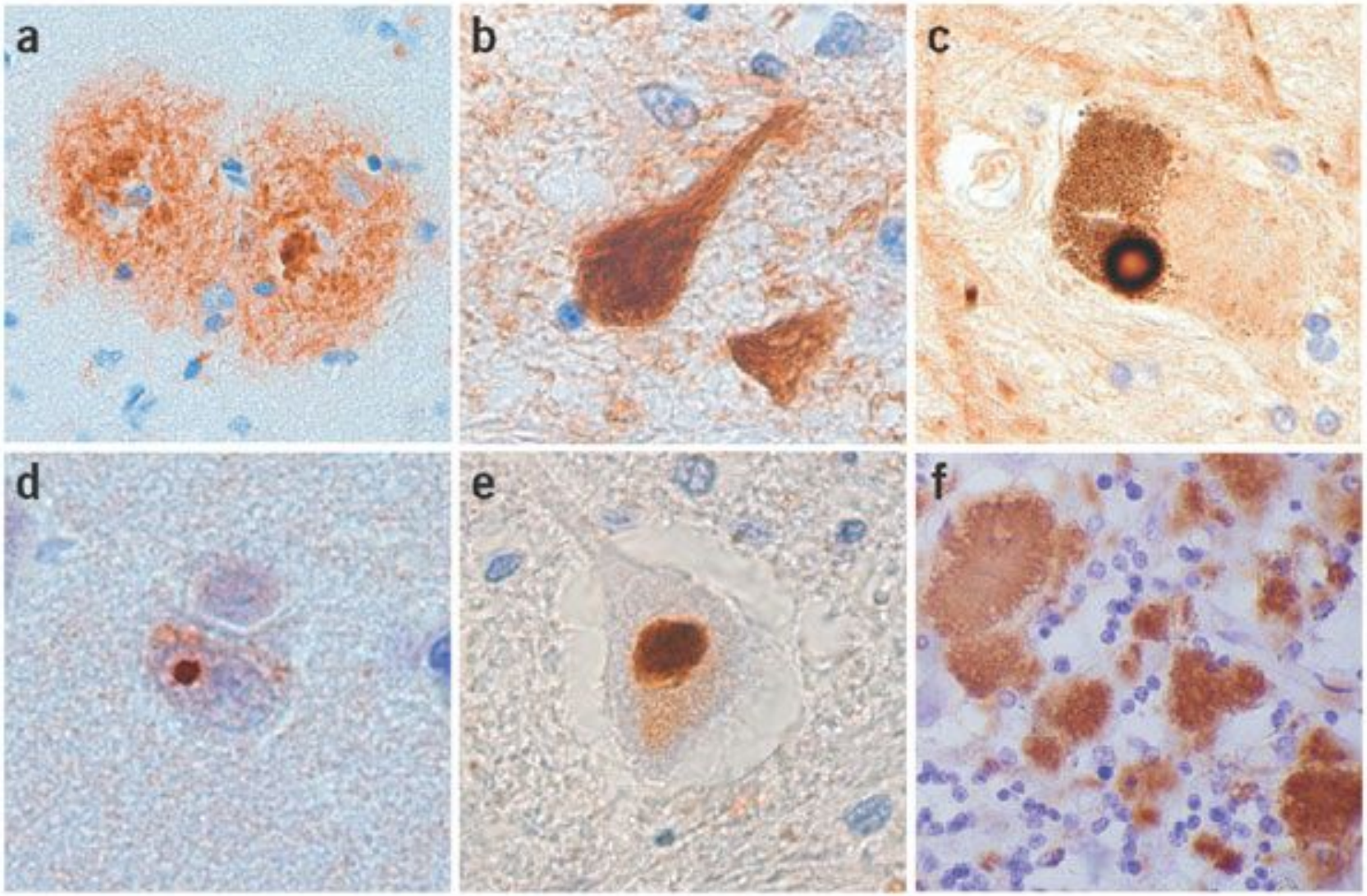
Белки при нейродегенеративных заболеваниях (Nat Med, 2004)

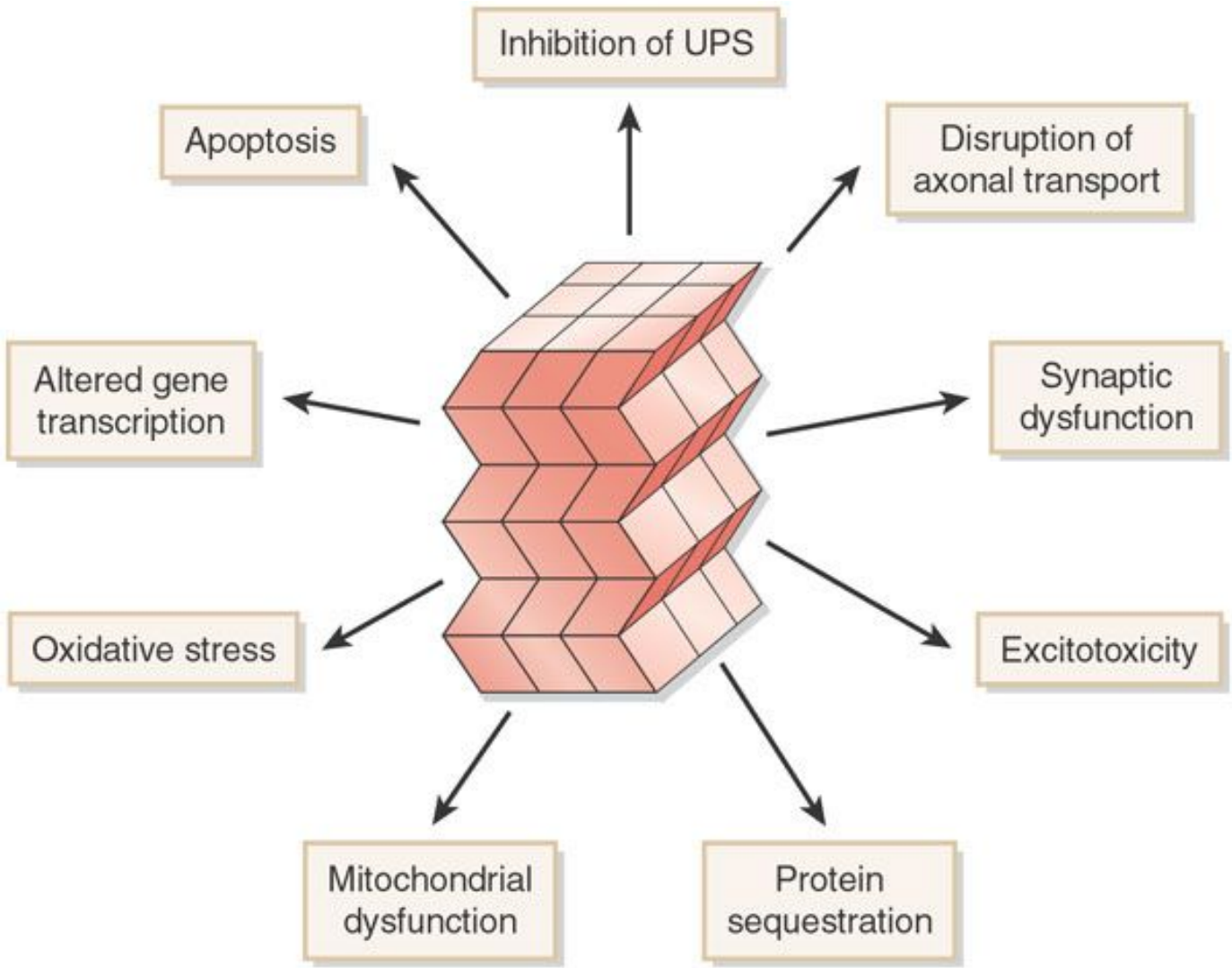
Toxic protein	Protein deposit	Familial disease	Gene mutated	Sporadic disease	Risk factor
β-amyloid	Senile plaques	FAD	*APP*	Alzheimer disease	*Apoe4*
			PS1, PS2		
Tau	Neuronal and glial inclusions	FTDP-17 inclusions	*MAPT*	AD and tauopathies[a]	*MAPT* haplotype
α-synuclein	Lewy bodies Lewy neurites	Familial PD[b]	*SNCA* (α-synuclein)	Lewy body disease[c]	*SNCA*polymorphism
				MAPT haplotype	
	Glial cytoplasmic inclusions	Not identified	Not applicable	Multiple system atrophy	Not identified
Polyglutamine repeat expansion	Nuclear and cytoplasmic inclusions	Huntington disease	*HD* (huntingtin)	Not applicable	Not identified
		Kennedy disease	*AR* (androgen receptor)		
		DRPLA	*DRPLA* (atrophin-1)		
		SCA1, 2,3	*ATXN1, 2,3*		
		SCA6	*CACNA1A*[d]		
		SCA7	*ATXN7* (ataxin-7)		
		SCA17	*TBP*		
PrP^{SC}	Protease-resistant PrP[e]	Familial prion protein disease[f]	*PRNP*	Sporadic prion protein disease[g]	*PRNP*polymorphism
SOD	Hyaline inclusions	Autosomal dominant familial ALS	*SOD1* (Cu/Zn SOD)	Sporadic ALS	Not identified
ABri/ADan	Amyloid plaques and angiopathy	Familial British/Danish dementia	*BRI*	Not identified	Not identified
Neuroserpin	Collins bodies	FENIB[h]	*SERPINI1*(neuroserpin)	Not identified	Not identified

Модель дегенерации нерва (Nat Med, 2004)



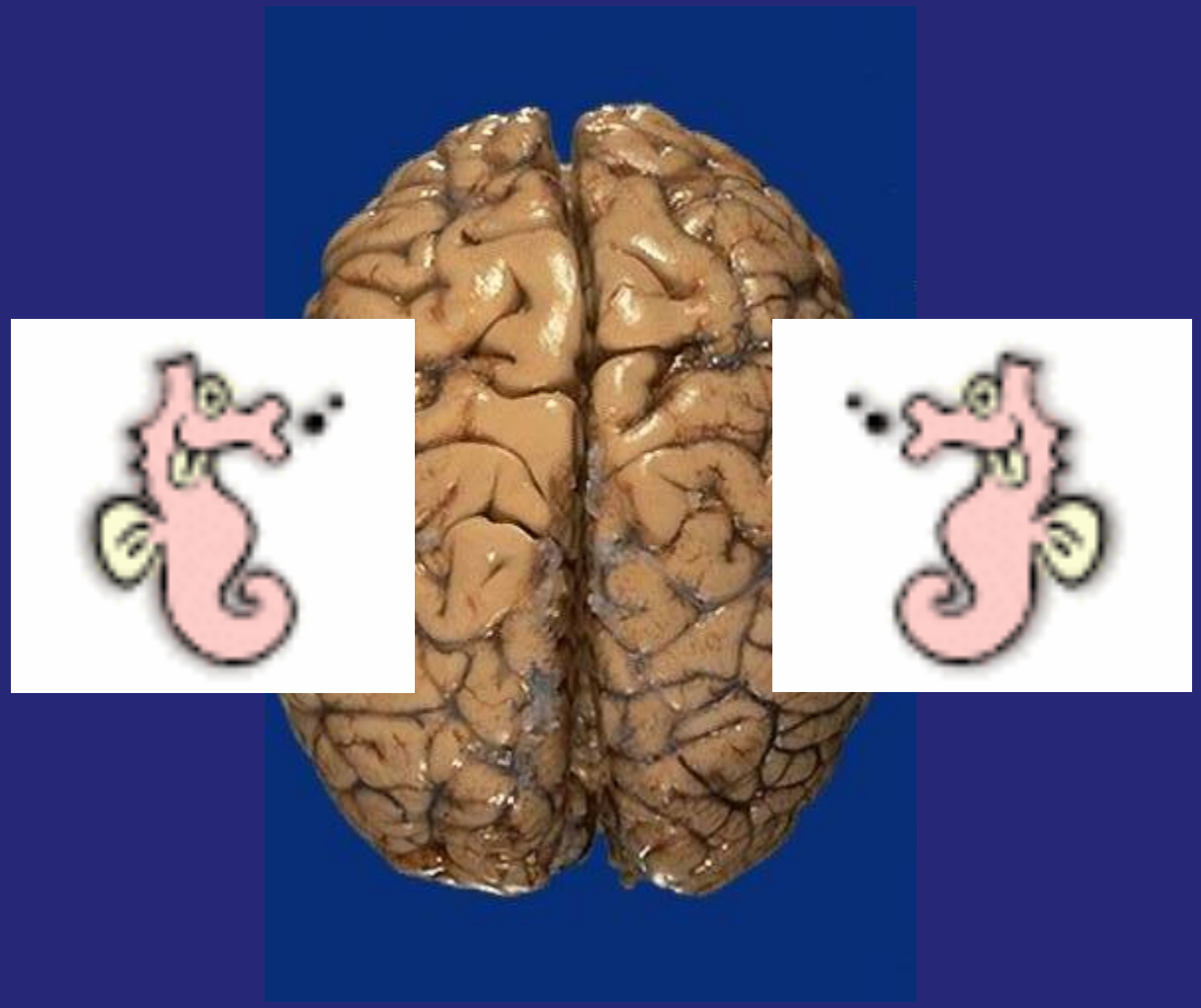
Белок агрегирует при нейродегенеративных заболеваниях (Nigel Cairns)



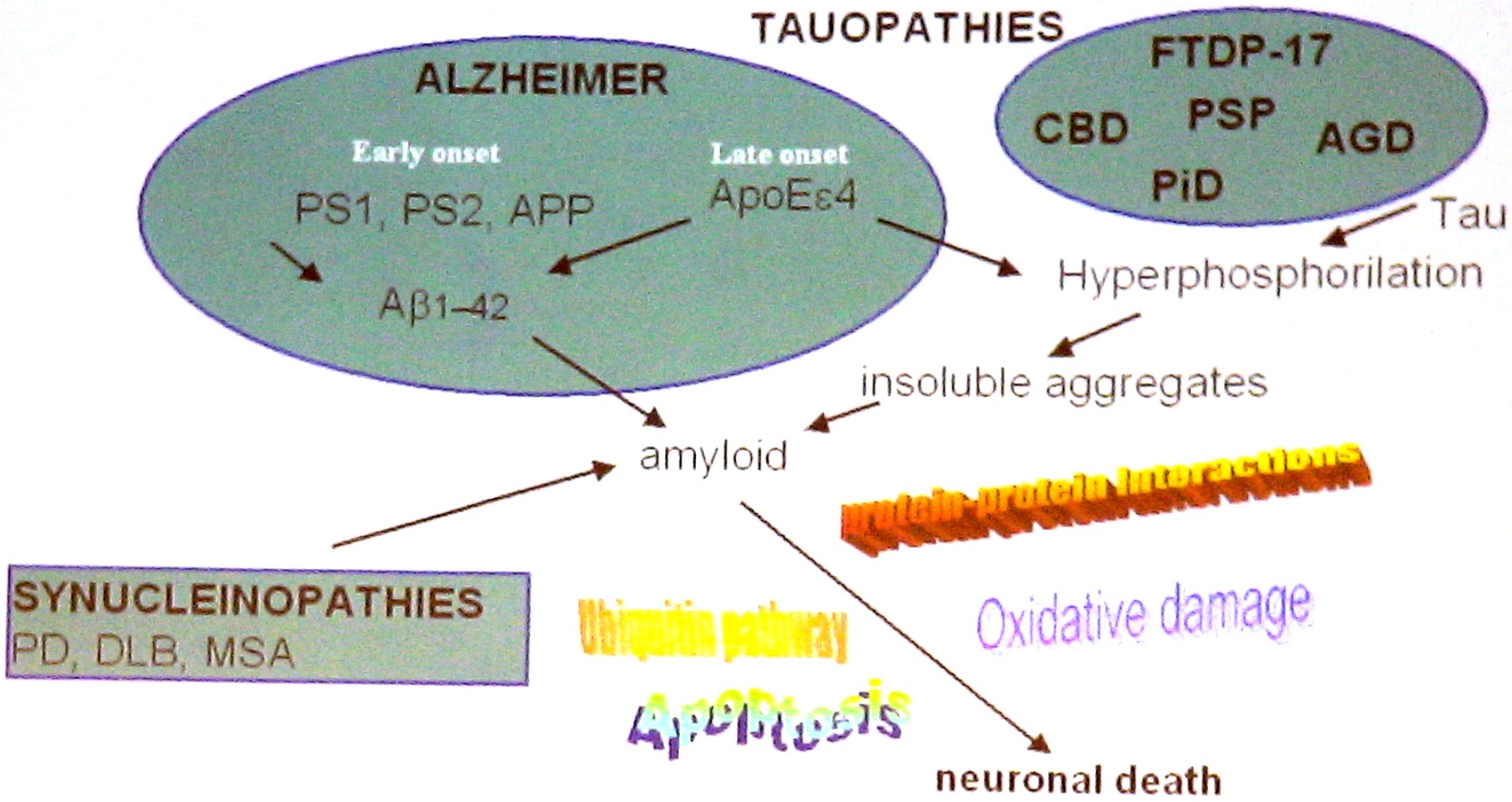

Inhibition of UPS
Apoptosis
Disruption of axonal transport
Altered gene transcription
Synaptic dysfunction
Oxidative stress
Excitotoxicity
Mitochondrial dysfunction
Protein sequestration

Прогрессирующая деменция

Left



Neurodegenerative Dementias



FTDP-17 frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 associated with Tau gene mutations, CBD:Corticobasal degeneration PiD Pick's disease AGD Argyrophilic grain disease PSP Progressive supranuclear palsy PD Parkinson's disease, DLB Dementia with Lewy bodies MSA Multiple system atrophy

Table 1 Diseases with tau inclusions

Alzheimer's disease
Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex
Argyrophilic grain disease
Chronic traumatic encephalopathy
Corticobasal degeneration
Diffuse neurofibrillary tangles with calcification
Down's syndrome
Familial British dementia
Familial Danish dementia
Familial frontotemporal dementia and parkinsonism
Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease
Guadeloupean parkinsonism
Huntington's disease
Meningio-angiomatosis
Myotonic dystrophy
Neurodegeneration with brain iron accumulation
Niemann-Pick disease, type C
Non-Guamanian motor neuron disease with neurofibrillary tangles
Pick's disease
Postencephalitic parkinsonism
Progressive supranuclear palsy
SLC9A6-related mental retardation
Subacute sclerosing panencephalitis
Tangle-only dementia
White matter tauopathy with globular glial inclusions

doi:10.1093/brain/aww230 BRAIN 2017: 140; 266–278 | 266

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

Like prions: the propagation of aggregated tau and α-synuclein in neurodegeneration

Michel Goedert, Masami Masuda-Suzukake and Benjamin Falcon

The abnormal aggregation of a small number of known proteins underlies the most common human neurodegenerative diseases. In tauopathies and synucleinopathies, the normally soluble intracellular proteins tau and α-synuclein become insoluble and filamentous. In recent years, non-cell autonomous mechanisms of aggregate formation have come to the fore, suggesting that nucleation-dependent aggregation may occur in a localized fashion in human tauopathies and synucleinopathies, followed by seed-dependent propagation. There is a long prodromal phase between the formation of protein aggregates and the appearance of the first clinical symptoms, which manifest only after extensive propagation, opening novel therapeutic avenues.

Распределение амилоида-В, тау, а-синуклеина

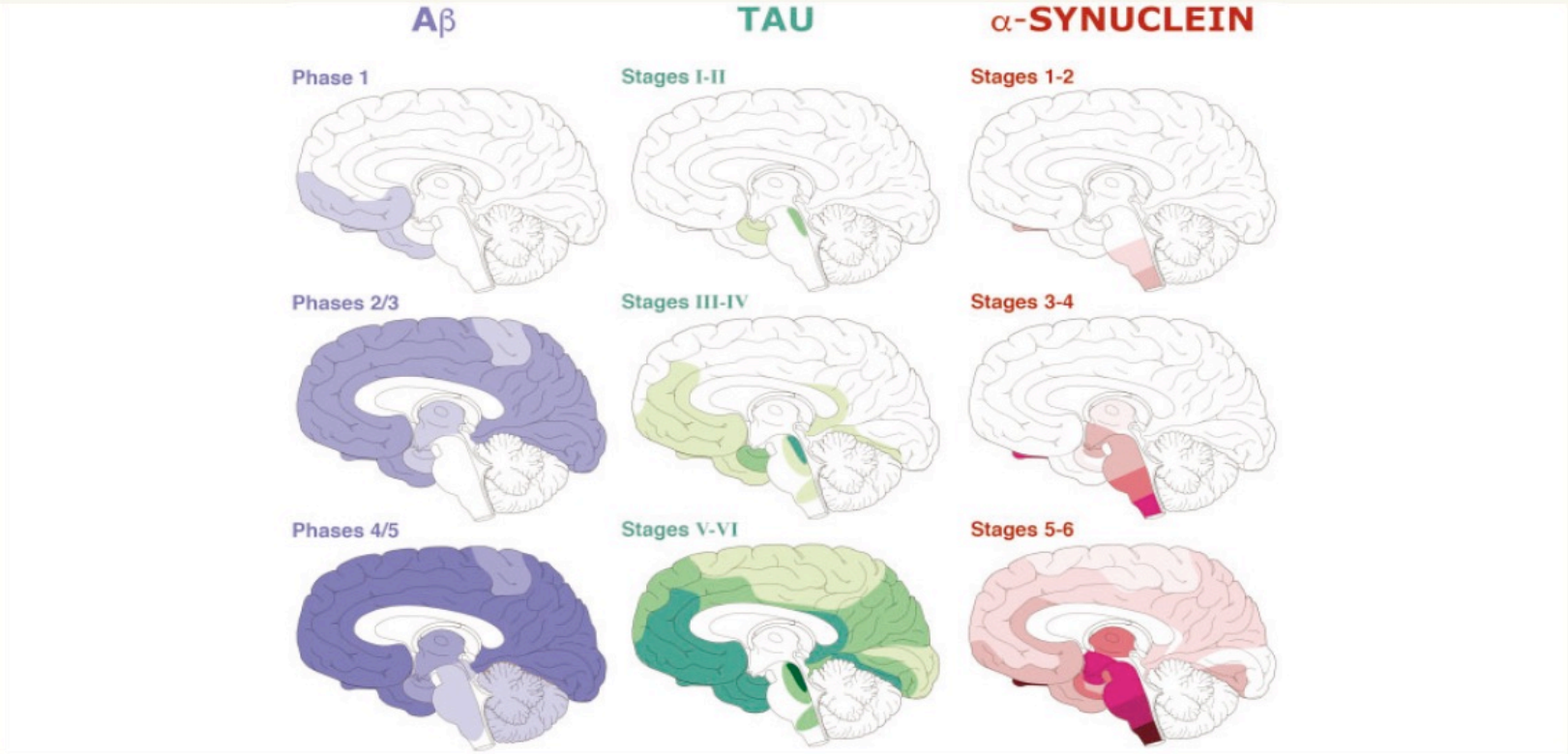


Figure 1 Distribution of amyloid-β, tau and α-synuclein inclusions in human brain. *Left*: Amyloid-β (Aβ) plaques develop first in basal temporal and orbitofrontal neocortex (Phase 1). They are observed later throughout the neocortex, hippocampal formation, amygdala, diencephalon and basal ganglia (Phases 2 and 3). In severe cases of Alzheimer's disease, amyloid-β plaques are also found in mesencephalon, lower brainstem and cerebellar cortex (Phases 4 and 5). *Middle*: Tau inclusions develop in the locus coeruleus, as well as in transentorhinal and entorhinal regions (Stages I and II). This is followed by their presence in the hippocampal formation and some parts of the neocortex (Stages III and IV), followed by large parts of the neocortex (Stages V and VI). *Right*: The first α-synuclein inclusions are present in the olfactory bulb and the dorsal motor nucleus of the vagal and glossopharyngeal nerves of the medulla oblongata (Stages 1 and 2). From the brainstem, the pathology ascends through the pons to midbrain and basal forebrain (Stages 3 and 4), followed by the neocortex (Stages 5 and 6). This figure is based on the work of Braak, Del Tredici, and collaborators. From Goedert (2015).

Brain 2017:140;266-278

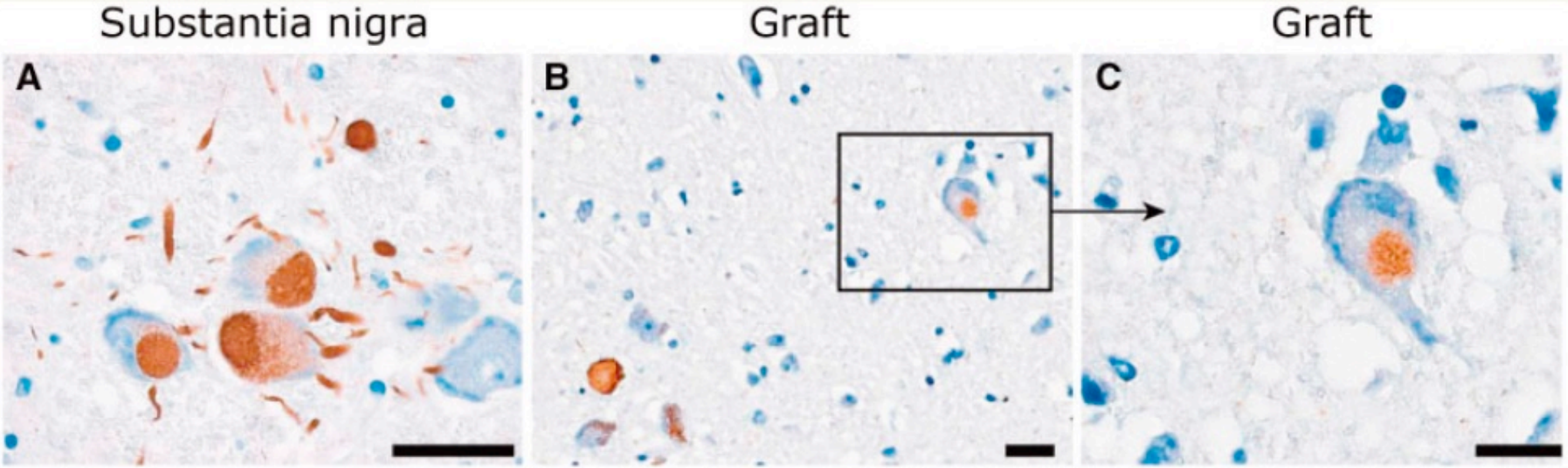


Figure 2 Possible host-to-graft spreading of Lewy pathology in Parkinson's disease. The patient received a transplant of foetal human mesencephalic dopaminergic nerve cells into the putamen 16 years previously. Immunohistochemistry for α-synuclein visualizes Lewy bodies and neurites in the host substantia nigra (**A**) and the transplant (**B** and **C**). Adapted from Li *et al.* (2008).

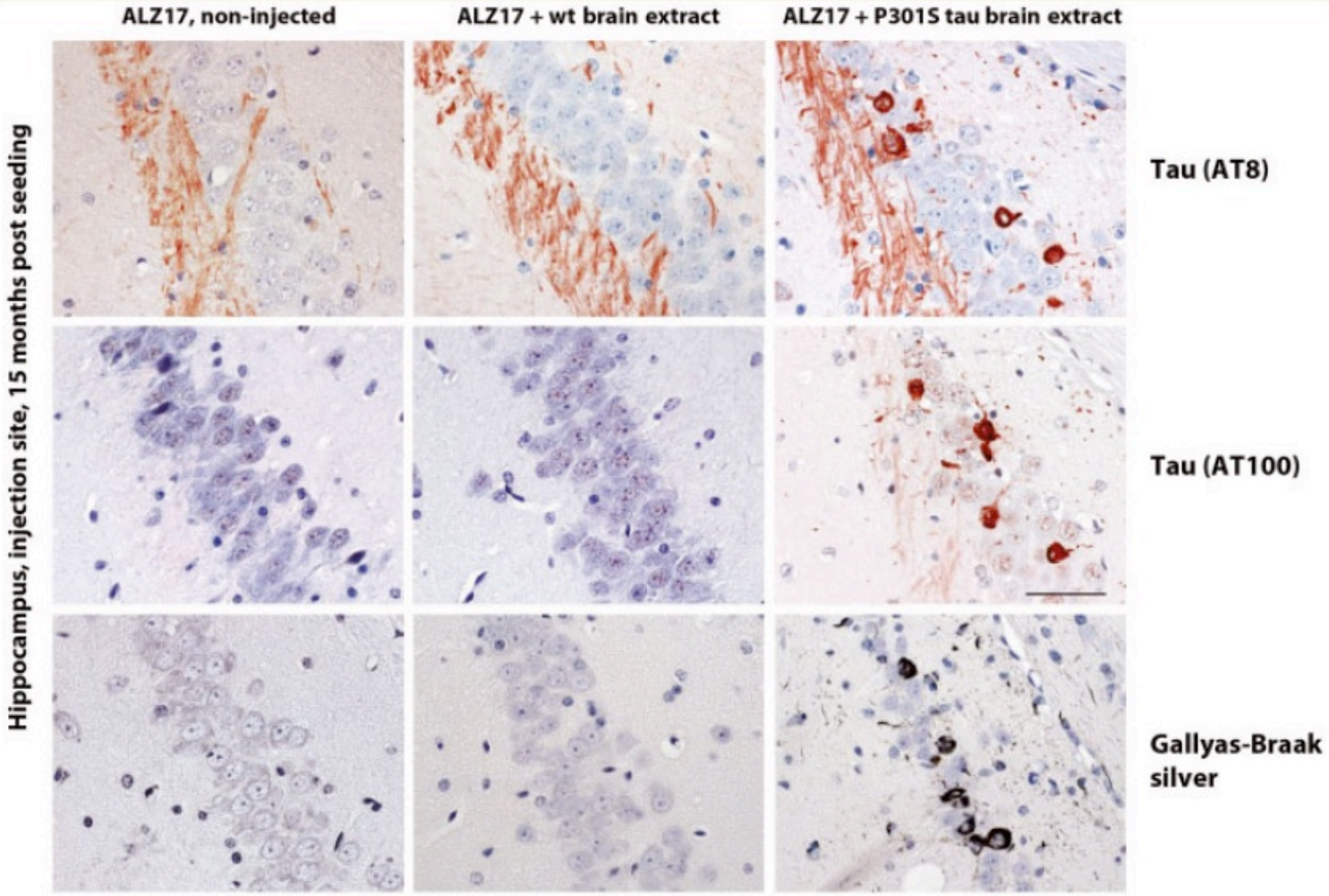


Figure 4 Induction of filamentous tau pathology in mice transgenic for one isoform of wild-type human tau (line ALZ17) following injection with brain extract from symptomatic mice transgenic for one isoform of human mutant P301S tau. Staining of the hippocampal CA3 region of 18-month-old ALZ17 mice with anti-tau antibodies AT8 and AT100 and Gallyas-Braak silver. Non-injected (*left*), 15 months after injection with brain extract from non-transgenic control mice (*middle*) and 15 months after injection with brain extract from 6-month-old mice transgenic for human P301S tau (*right*). The sections were counterstained with haematoxylin. Scale bar = 50 μm.

Конформация определяет возможности высева и устойчивость к дезагрегации агрегатов тау.

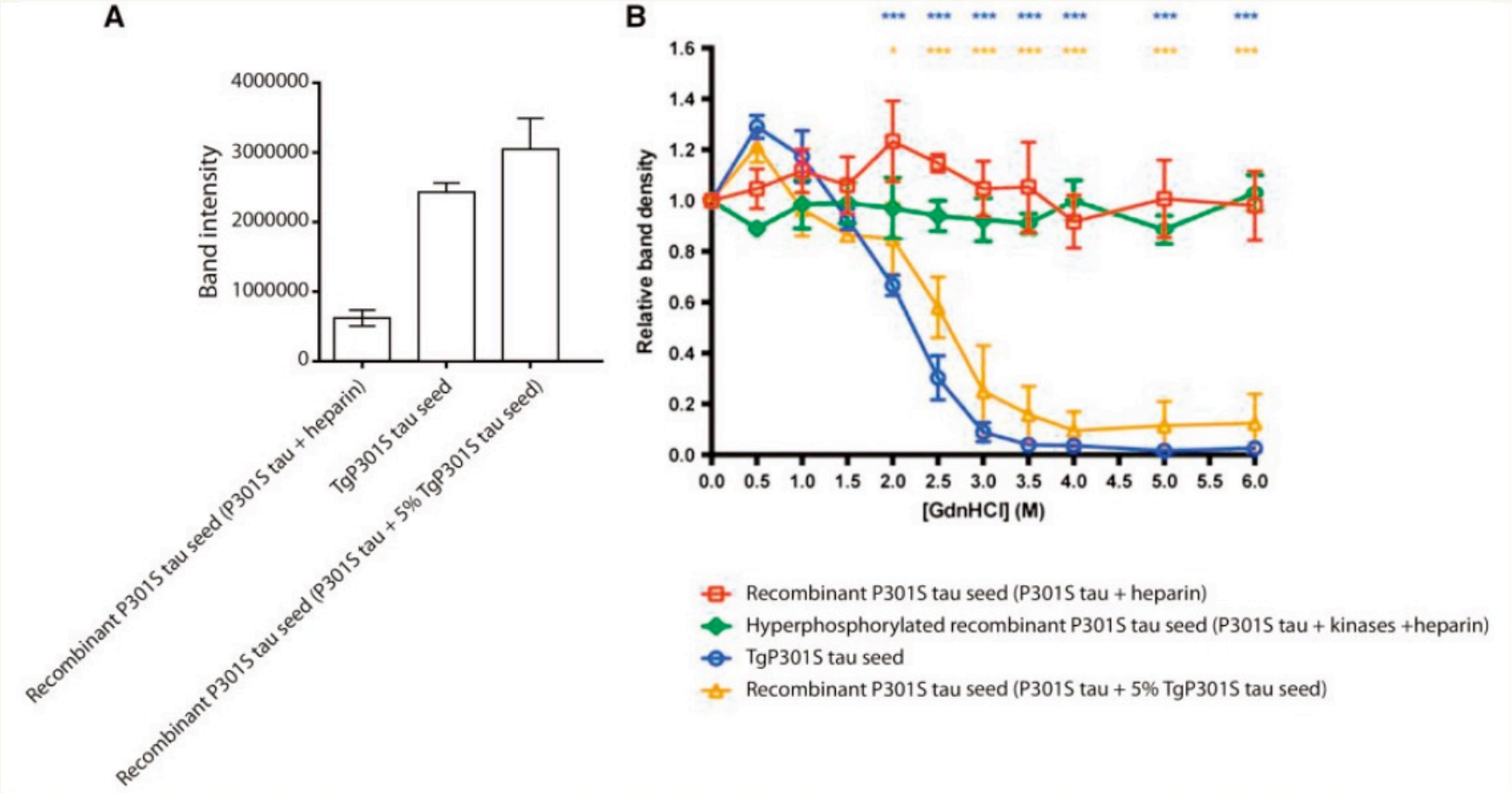
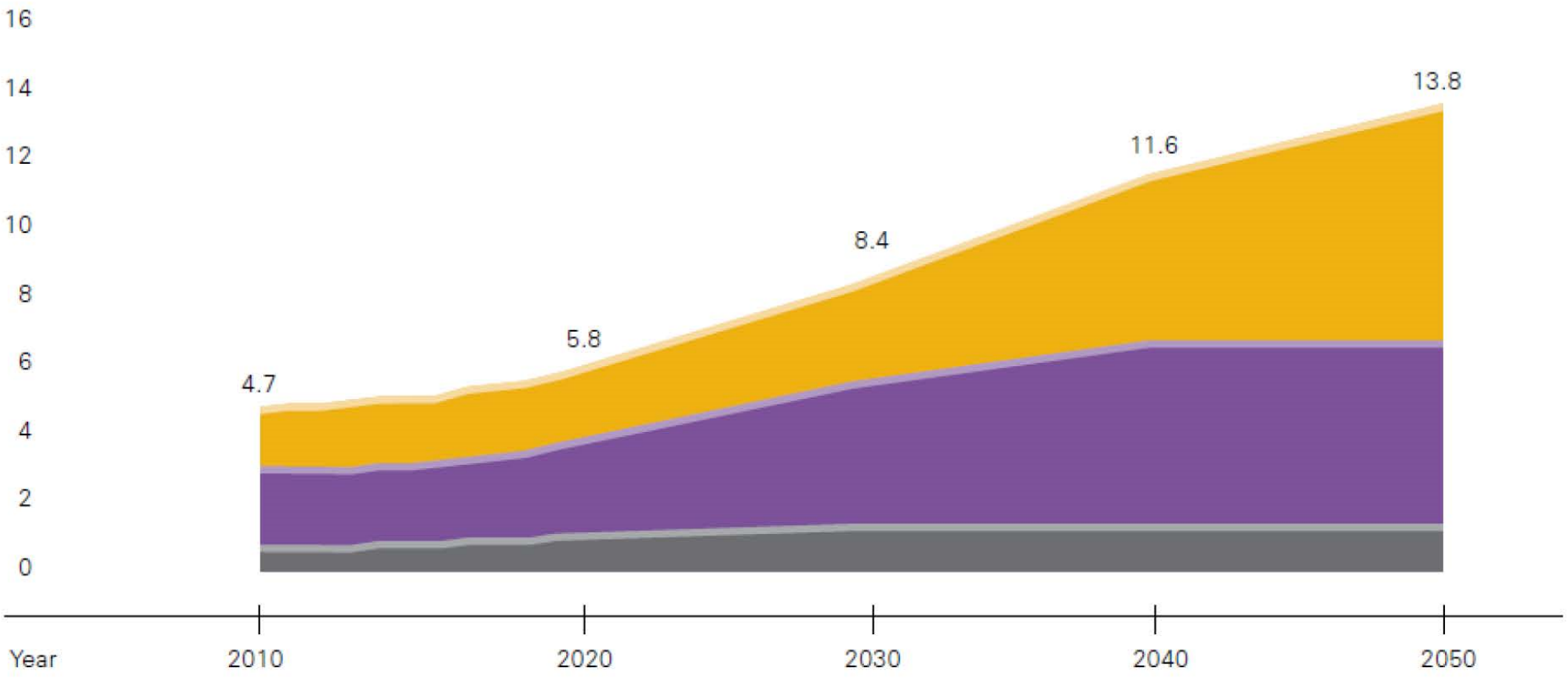


Figure 5 Conformation determines the seeding potencies and resistance to disaggregation of tau aggregates. (**A**) Quantitation by western blotting of insoluble fraction from tau-expressing HEK cells seeded with equivalent amounts of aggregated recombinant P301S tau (P301S tau + heparin), TgP301S tau aggregates and aggregated P301S tau (P301S tau + 5% TgP301S tau aggregates). (**B**) Guanidine hydrochloride (GdnHCl) treatment of tau seeds.

▶ Patients

FIGURE 4	PROJECTED NUMBER OF PEOPLE AGE 65 AND OLDER (TOTAL AND BY AGE GROUP) IN THE U.S. POPULATION WITH ALZHEIMER'S DISEASE, 2010 TO 2050
Millions of people with Alzheimer's	Ages 65-74 · Ages 75-84 · Ages 85+

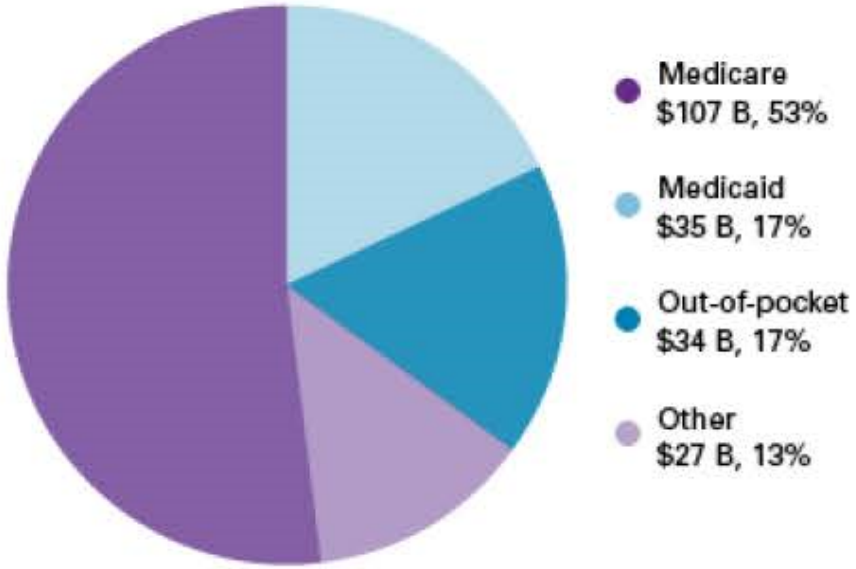


Created from data from Hebert et al.[B3], A10

Cost

FIGURE 10 AGGREGATE COSTS OF CARE BY PAYER FOR AMERICANS AGE 65 AND OLDER WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS, 2013*

Total cost: $203 Billion (B)

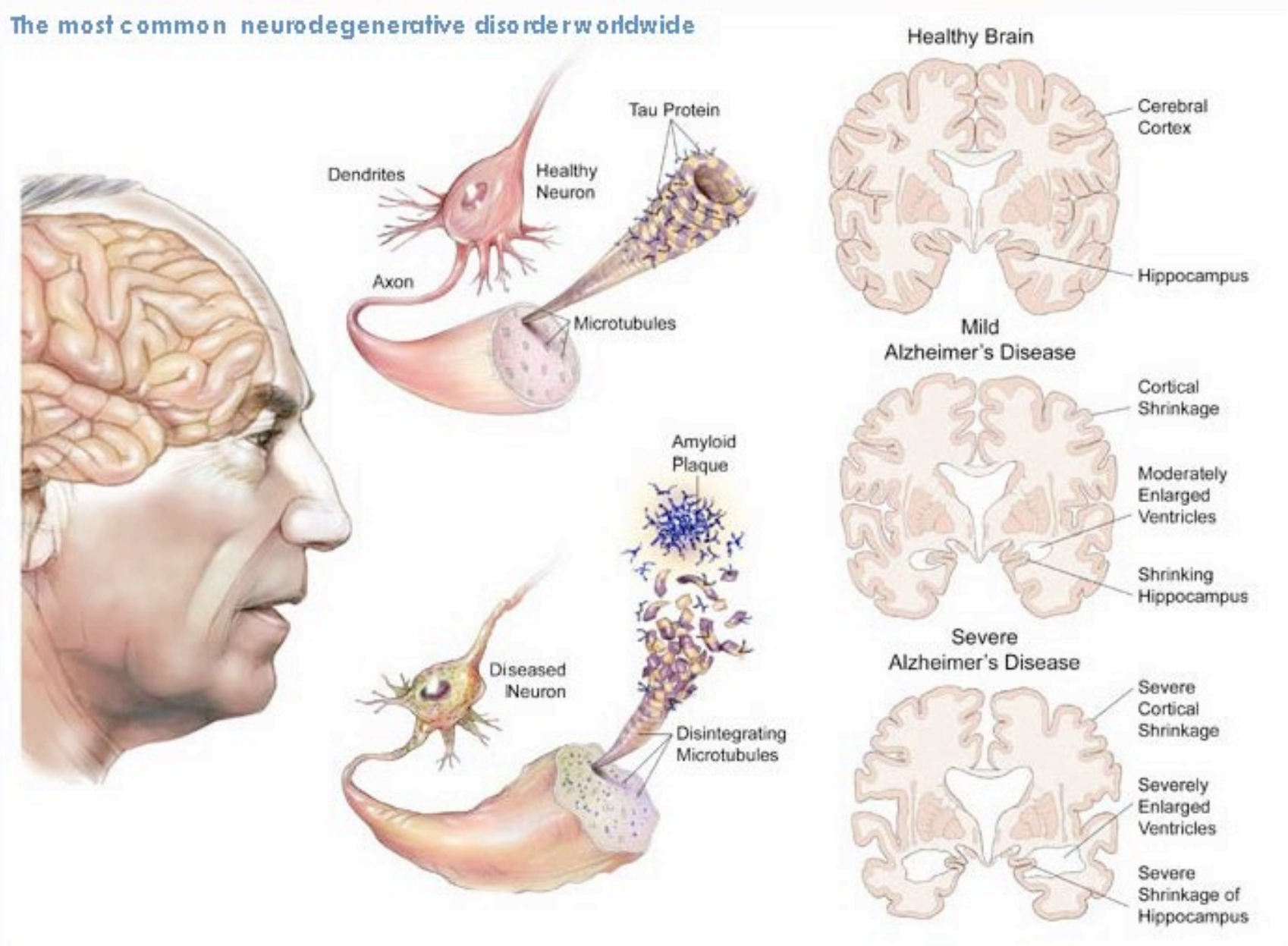


*Data are in 2013 dollars.

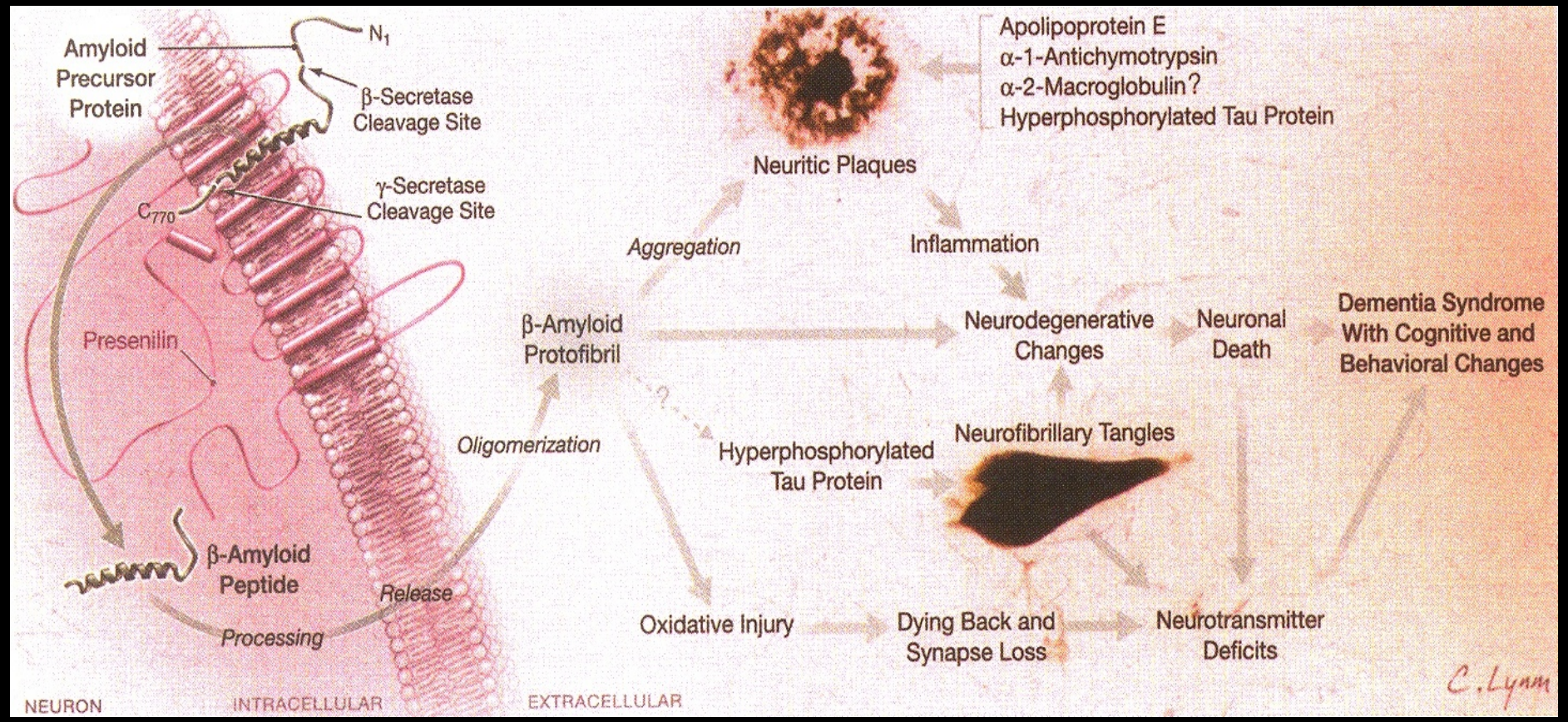
Created from data from the application of The Lewin Model[A19] to data from the Medicare Current Beneficiary Survey for 2008.[120] "Other" payment sources include private insurance, health maintenance organizations, other managed care organizations and uncompensated care.

COSTS OF CARING FOR PEOPLE WITH ALZHEIMER'S AND OTHER DEMENTIAS WILL SOAR FROM AN ESTIMATED $203 BILLION THIS YEAR TO A PROJECTED $1.2 TRILLION PER YEAR BY 2050.

Болезнь Альцгеймера

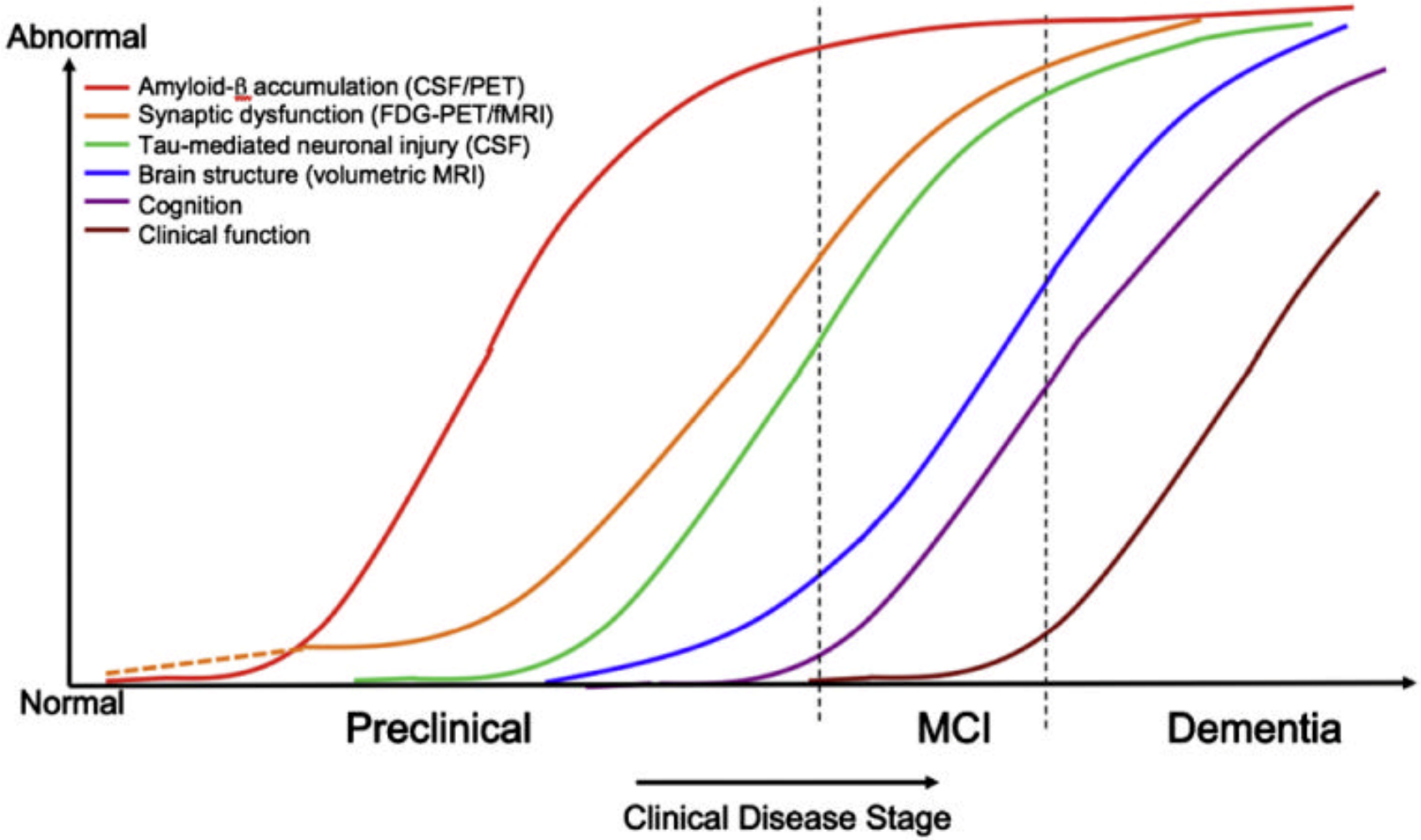


Патогенез Болезни Альцгеймера

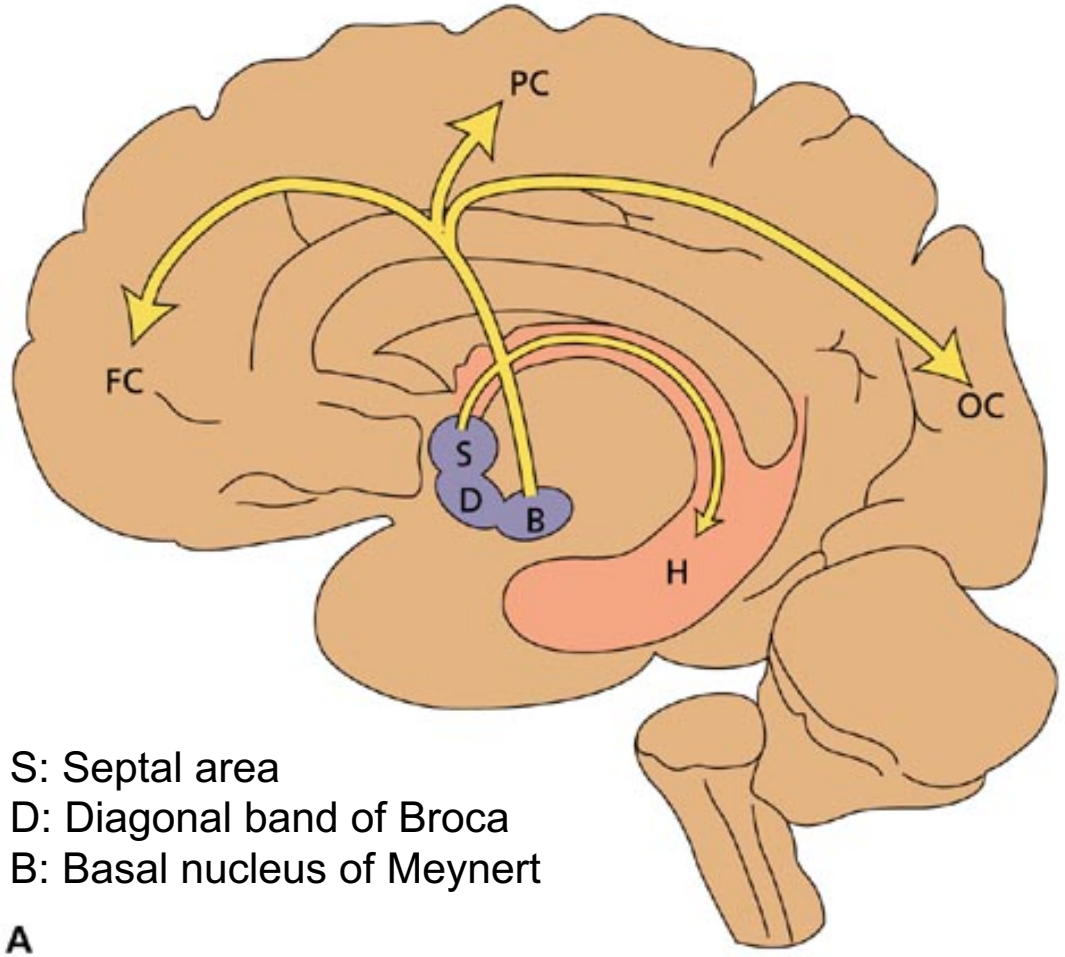


Cummings & Cole, 2002’

Биомаркеры Болезни Альцгеймера



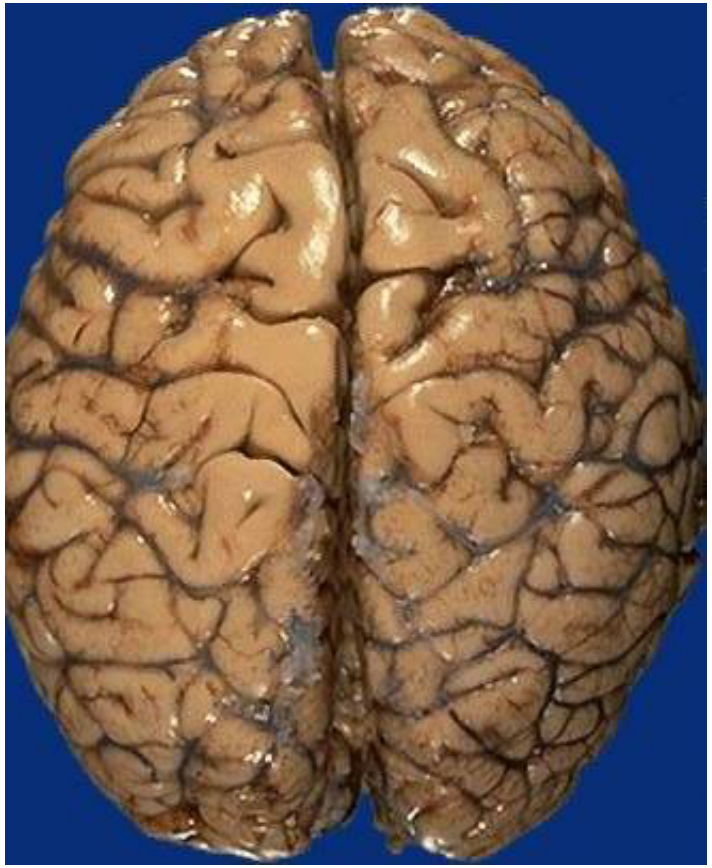
Холинэргическая гипотеза деменции



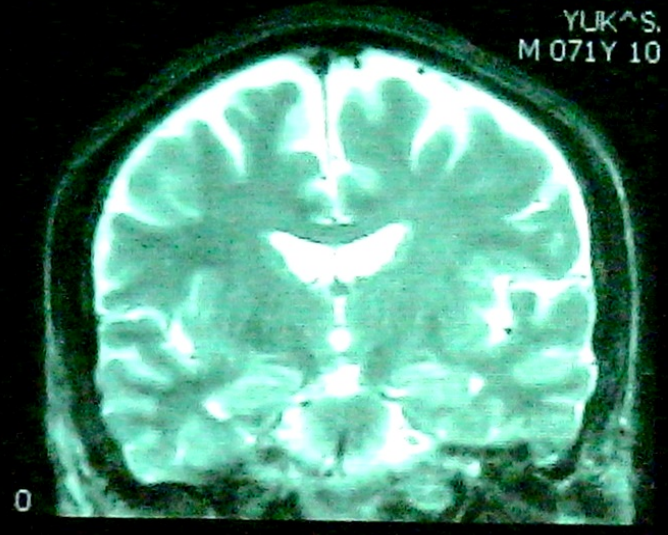
S: Septal area
D: Diagonal band of Broca
B: Basal nucleus of Meynert

A

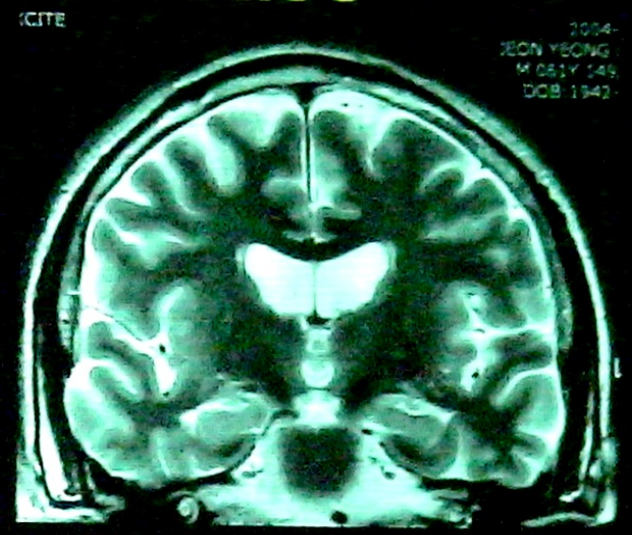
Нейровизуализация Болезни Альцгеймера



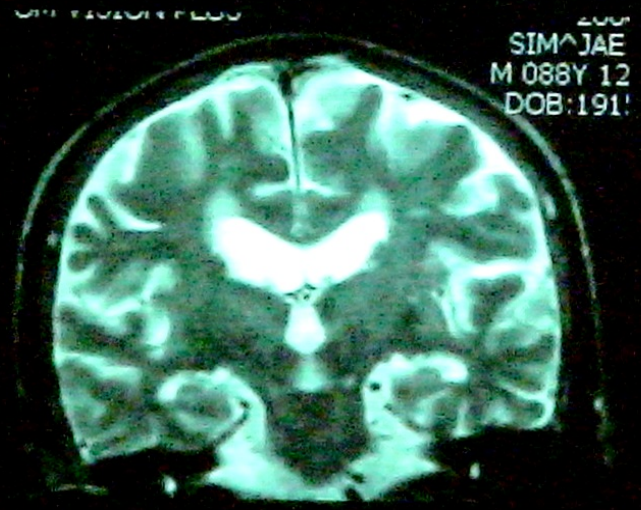
Alzheimer's Disease



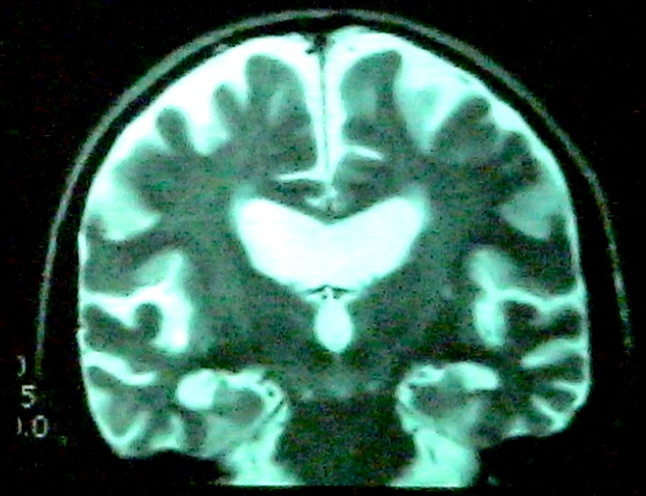
Normal



AD CDR0.5



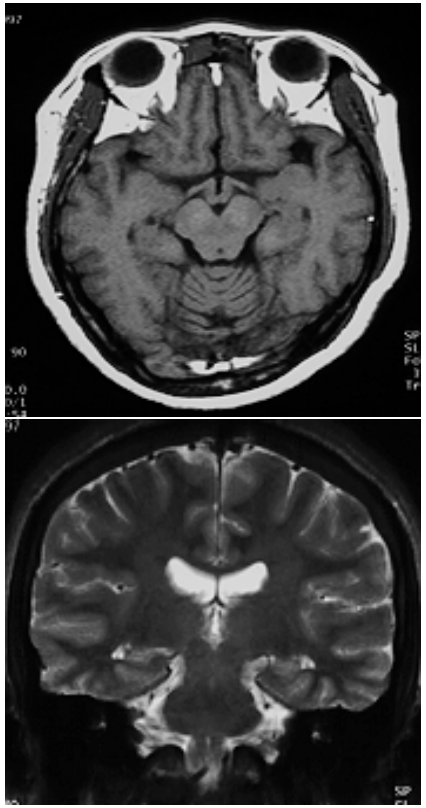
AD CDR 2



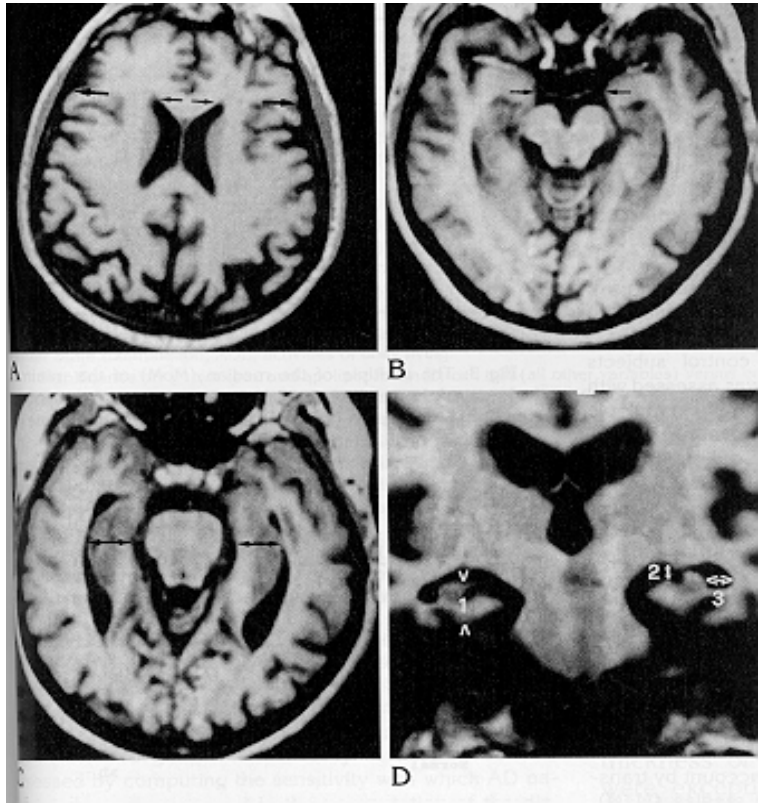
AD CDR3

МРТ мозга здорового человека и пациента с Болезнью Альцгеймера

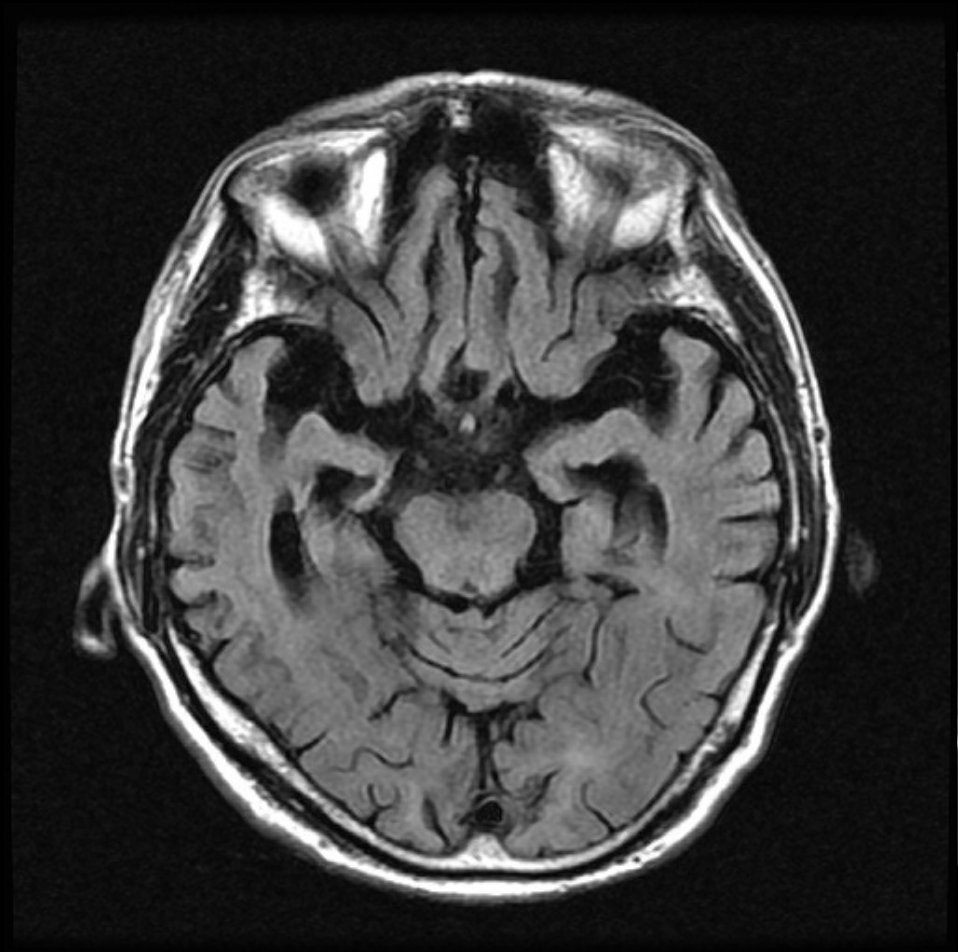
Normal

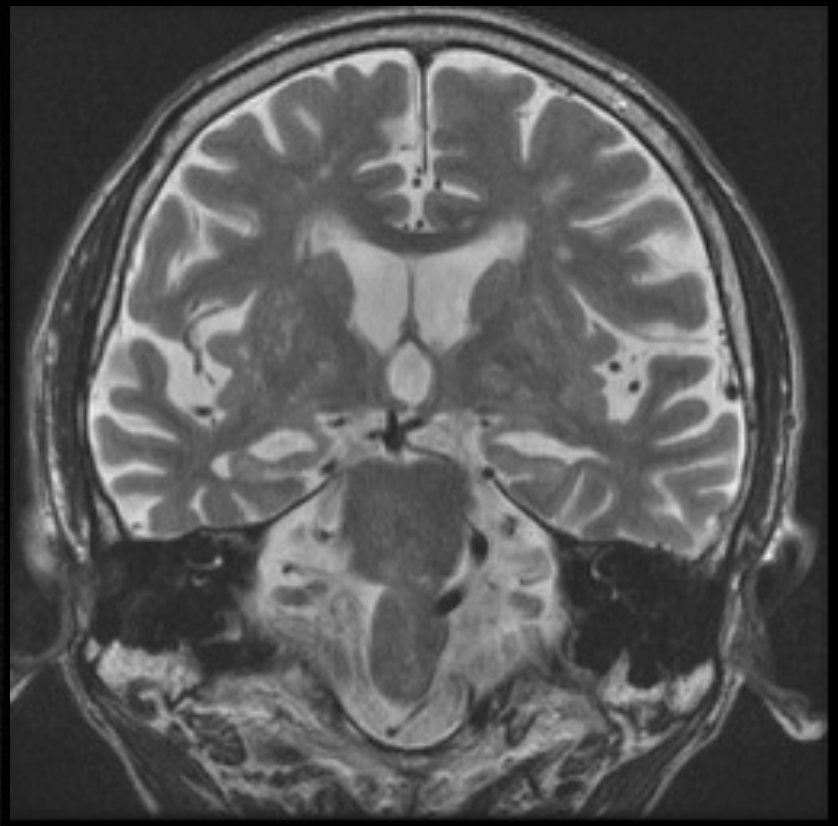


AD

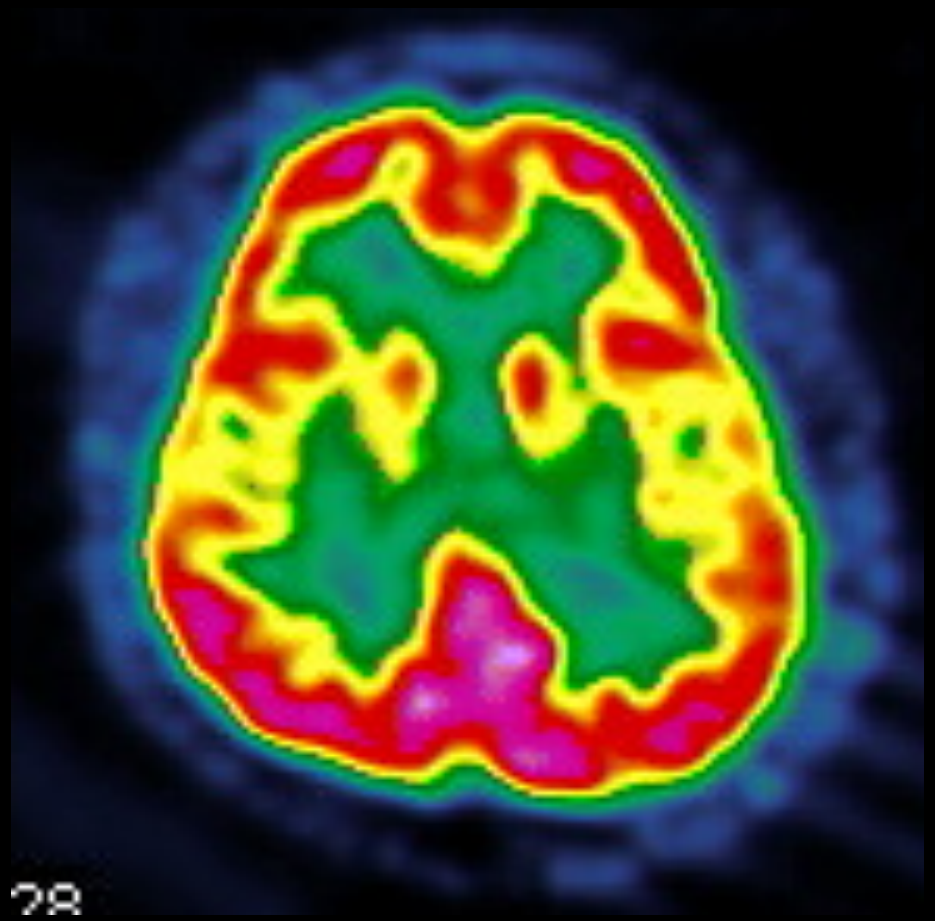


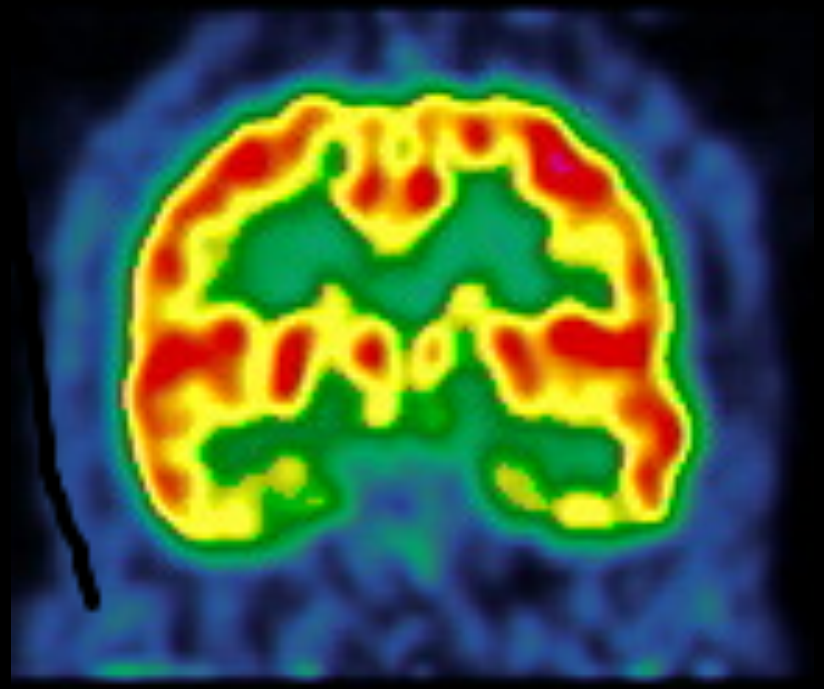
МРТ мозга



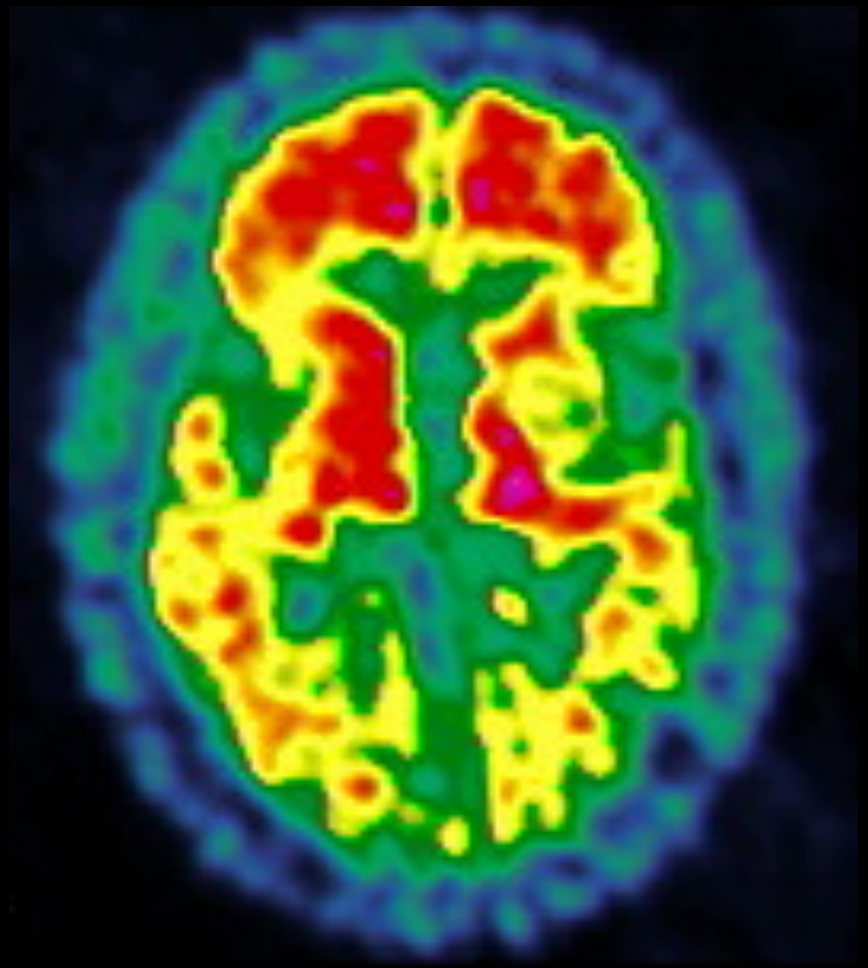


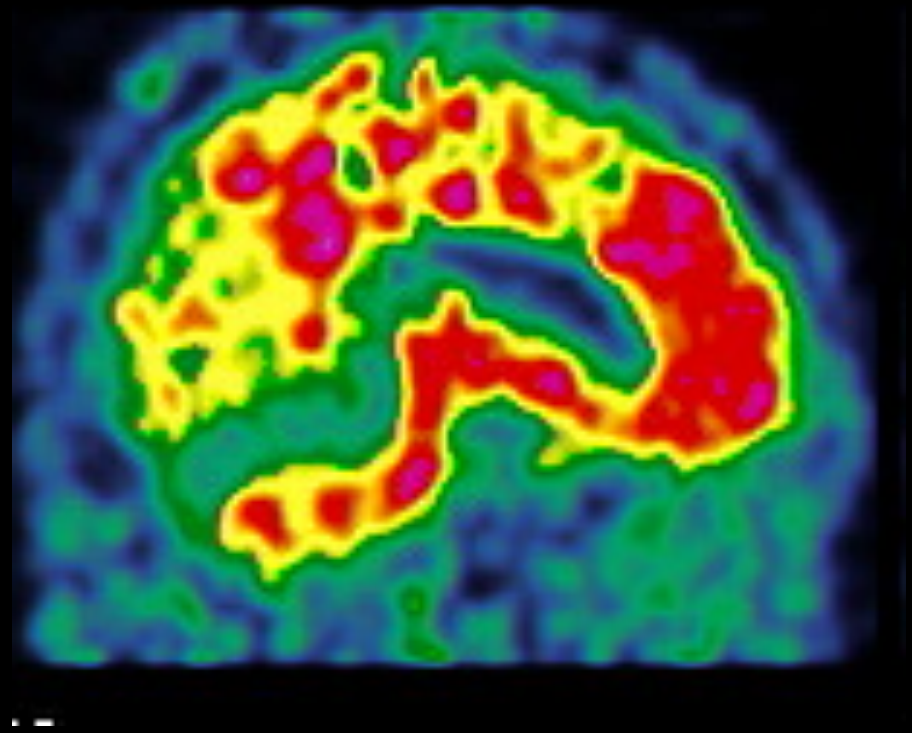
ПЭТ



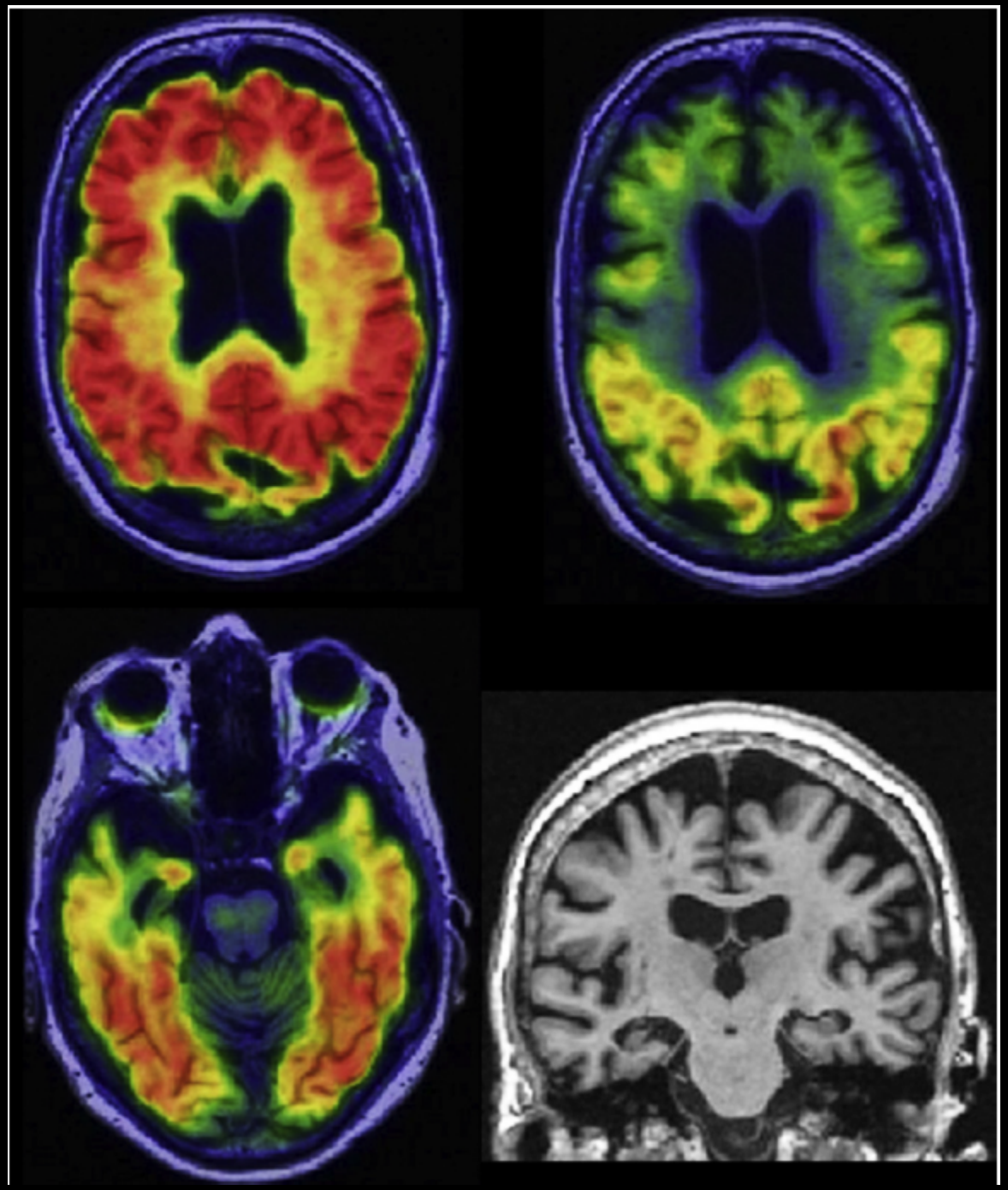


ПЭТ мозга с амилоидом



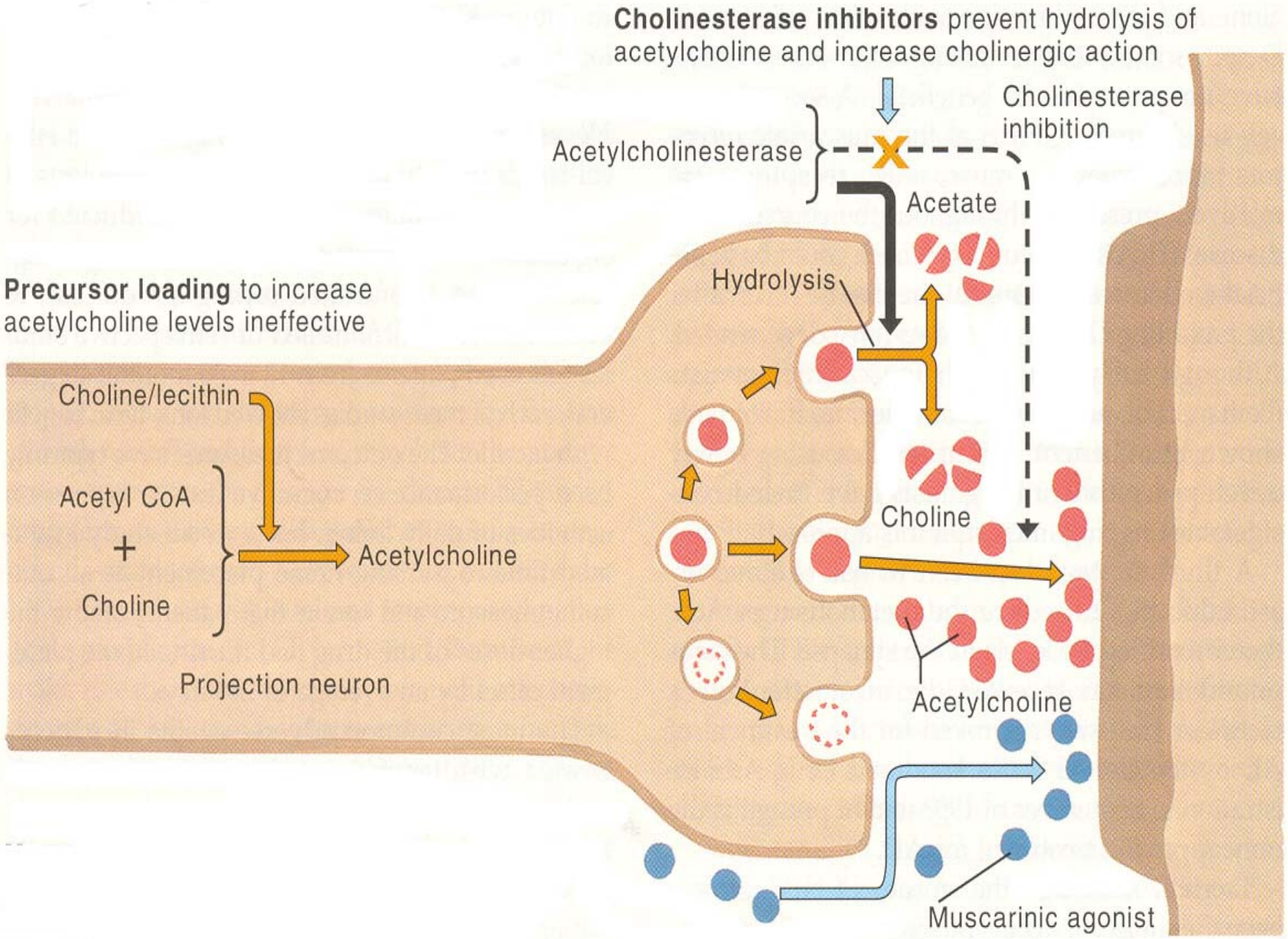


Тау ПЭТ



Стадиро
вание

Лечение Болезни Альцгеймера


Cholinesterase inhibitors prevent hydrolysis of acetylcholine and increase cholinergic action
Cholinesterase inhibition
Acetylcholinesterase
Acetate
Hydrolysis
Precursor loading to increase acetylcholine levels ineffective
Choline/lecithin
Acetyl CoA
+
Choline
Acetylcholine
Choline
Acetylcholine
Projection neuron
Muscarinic agonist

Холинэргическая гипотеза

- Снижение активности корковой холинацетилтрансферазы
- Холинергическая нейрональная потеря в базальном Майнерта и других подкорковых ядер
- Неспособность к обучению, вызванная Холинергическими антагонистами
- Уровень CAT коррелирует с номером NP и с оценкой MM SE
- Сниженный пресинаптический M2, никотиновая rcp с относительно щадящей постсинаптической M1 rcp .

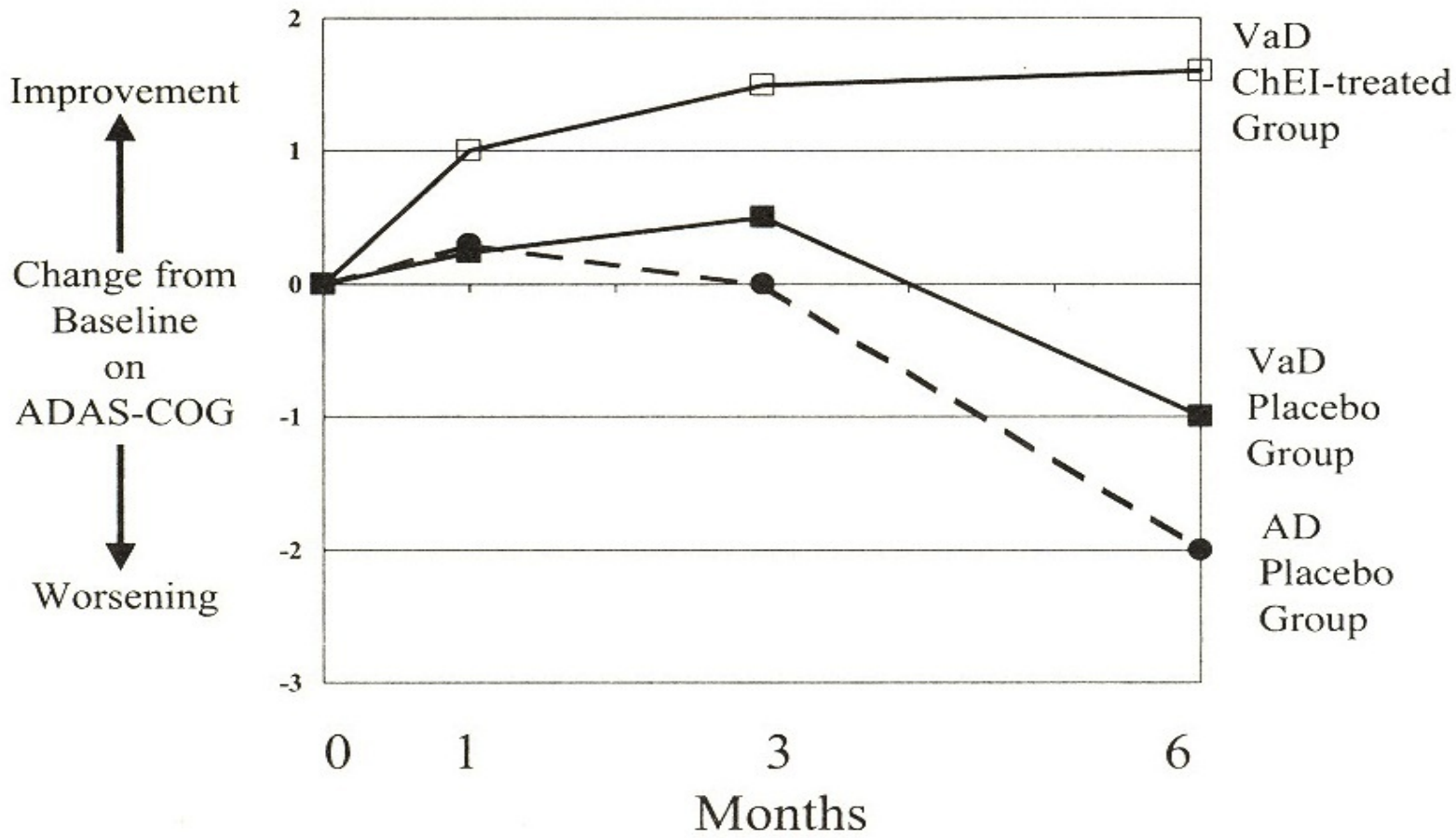
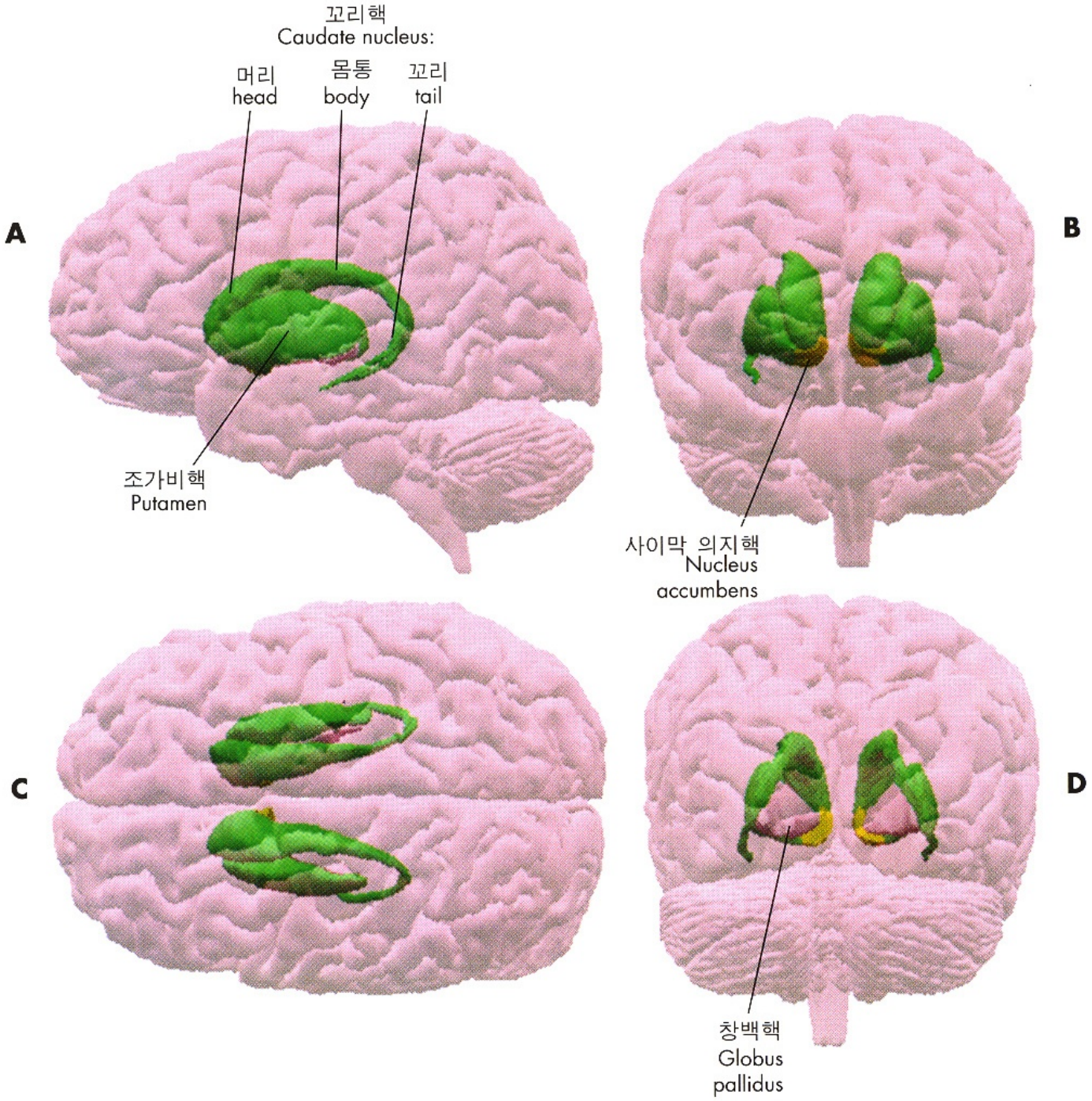


FIGURE 5-7 Data from a clinical trial with a cholinesterase inhibitor (ChEI) in vascular dementia (VaD). Both the treated group (*open squares, upper line*) and placebo group (*filled squares, middle line*) are shown,* as well as a placebo group (*filled circles, lower line*) from a similarly designed study with Alzheimer's patients. †The VaD placebo group did not decline as much as the Alzheimer's disease (AD) group.

Erkinjuntti T(Lancet, 2002), Raskind MA (Neurology, 2000)

Двигательные нарушения

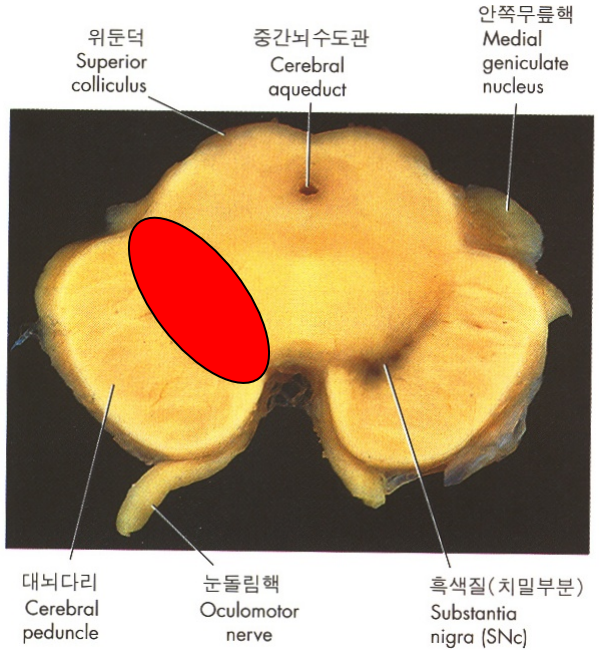
Oh-Dae Kwon
Department of Neurology
School of Medicine
Catholic University of Daegu

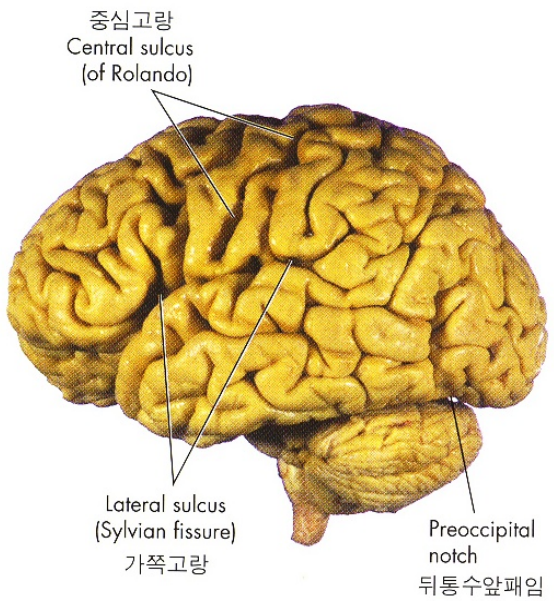

꼬리핵
Caudate nucleus:
머리
head
몸통
body
꼬리
tail
A
조가비핵
Putamen
B
사이막 의지핵
Nucleus
accumbens
C
D
창백핵
Globus
pallidus

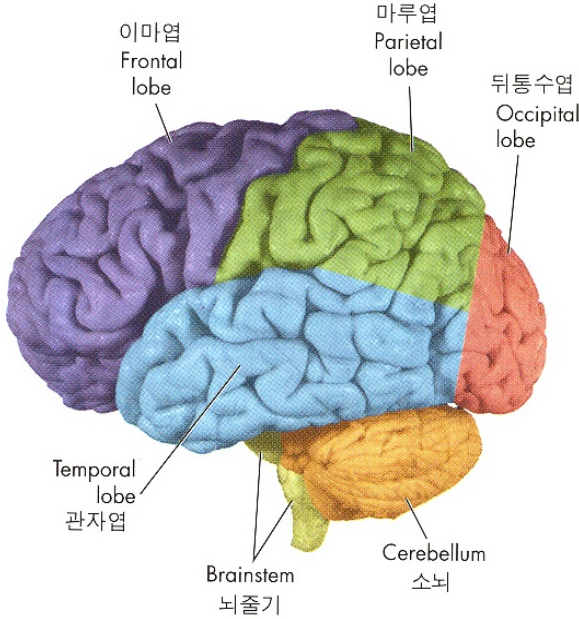
BASAL GANGLIA

줄무늬체	Striatum
꼬리핵	caudate nucleus
의지핵	nucleus accumbens
조가비핵	putamen
창백핵	Globus pallidus (pallidum)
안쪽분절	external segment (GPe)
가쪽분절	internal segment (GPi)
시상밑핵	Subthalamic nucleus
흑색질	Substantia nigra
치밀부분	compact part (SNc)
그물부분	reticular part (SNr)

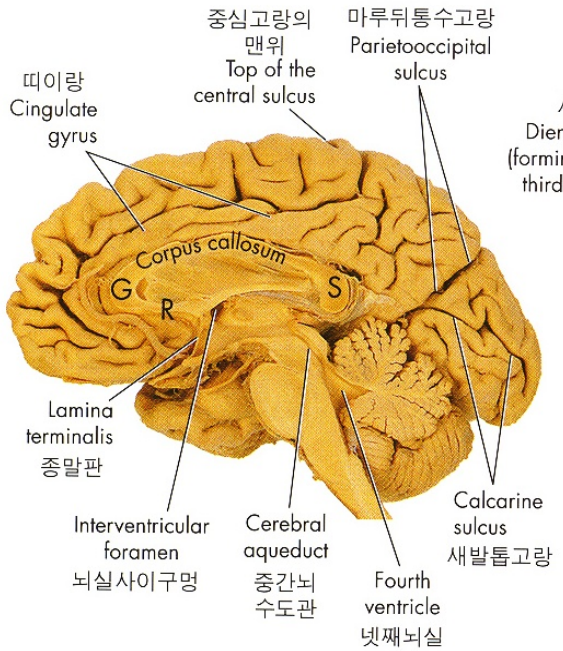
렌즈핵
Lenticular nucleus

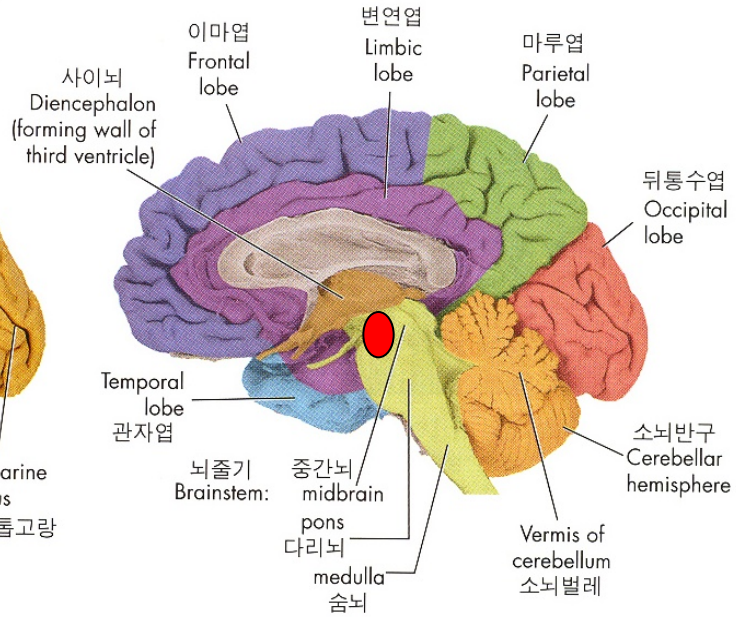

위둔덕
Superior colliculus
중간뇌수도관
Cerebral aqueduct
안쪽무릎핵
Medial geniculate nucleus
대뇌다리
Cerebral peduncle
눈돌림핵
Oculomotor nerve
흑색질(치밀부분)
Substantia nigra (SNc)


중심고랑
Central sulcus (of Rolando)
Lateral sulcus (Sylvian fissure)
가쪽고랑
Preoccipital notch
뒤통수앞패임

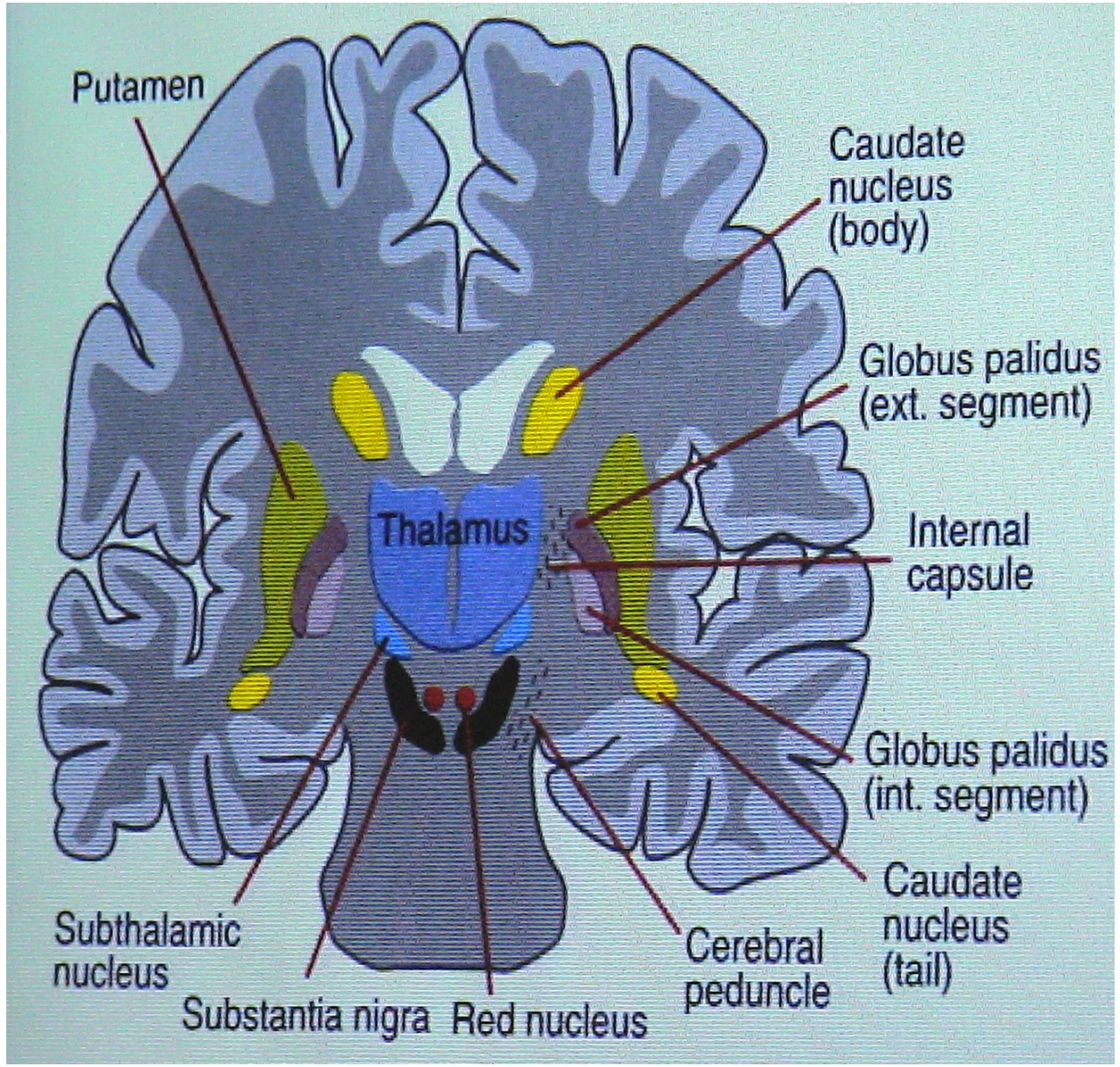

이마엽
Frontal lobe
마루엽
Parietal lobe
뒤통수엽
Occipital lobe
Temporal lobe
관자엽
Brainstem
뇌줄기
Cerebellum
소뇌

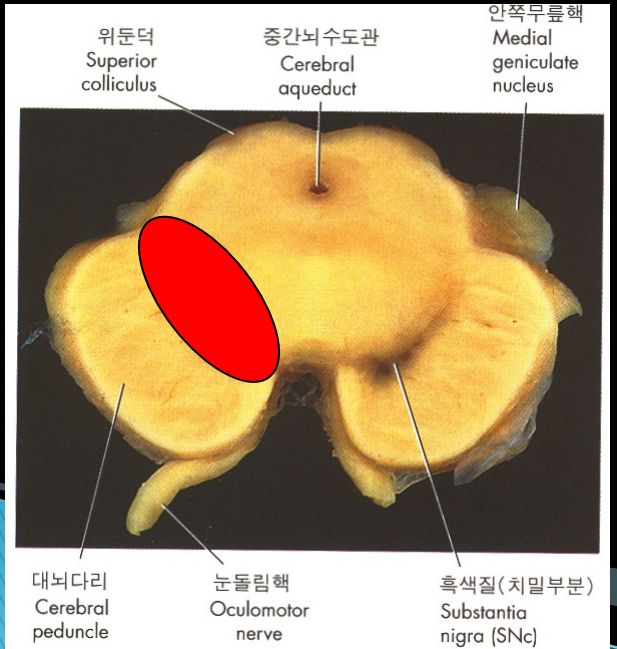
A

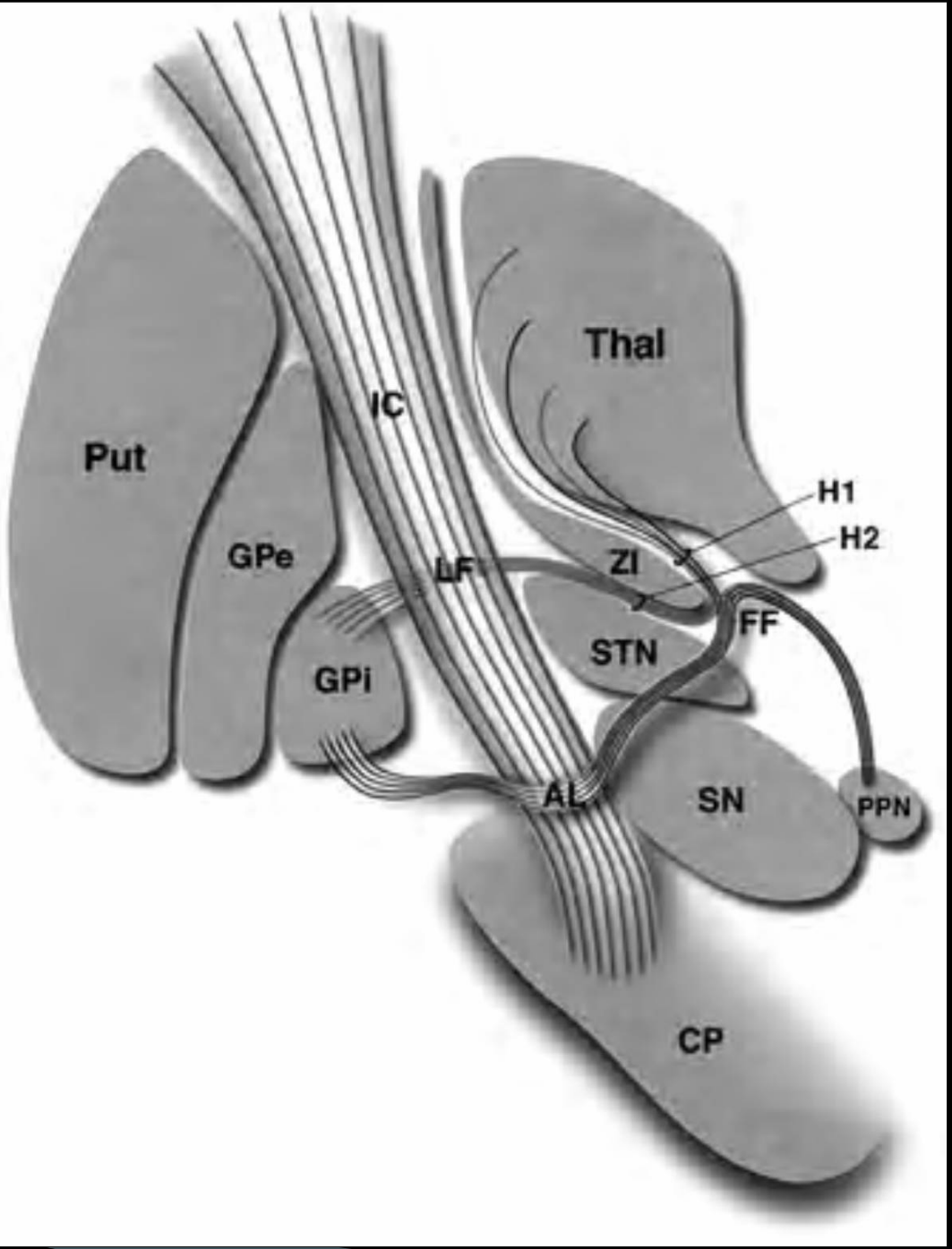

중심고랑의 맨위
Top of the central sulcus
마루뒤통수고랑
Parietooccipital sulcus
띠이랑
Cingulate gyrus
Corpus callosum
G
R
S
Lamina terminalis
종말판
Interventricular foramen
뇌실사이구멍
Cerebral aqueduct
중간뇌 수도관
Fourth ventricle
넷째뇌실
Calcarine sulcus
새발톱고랑

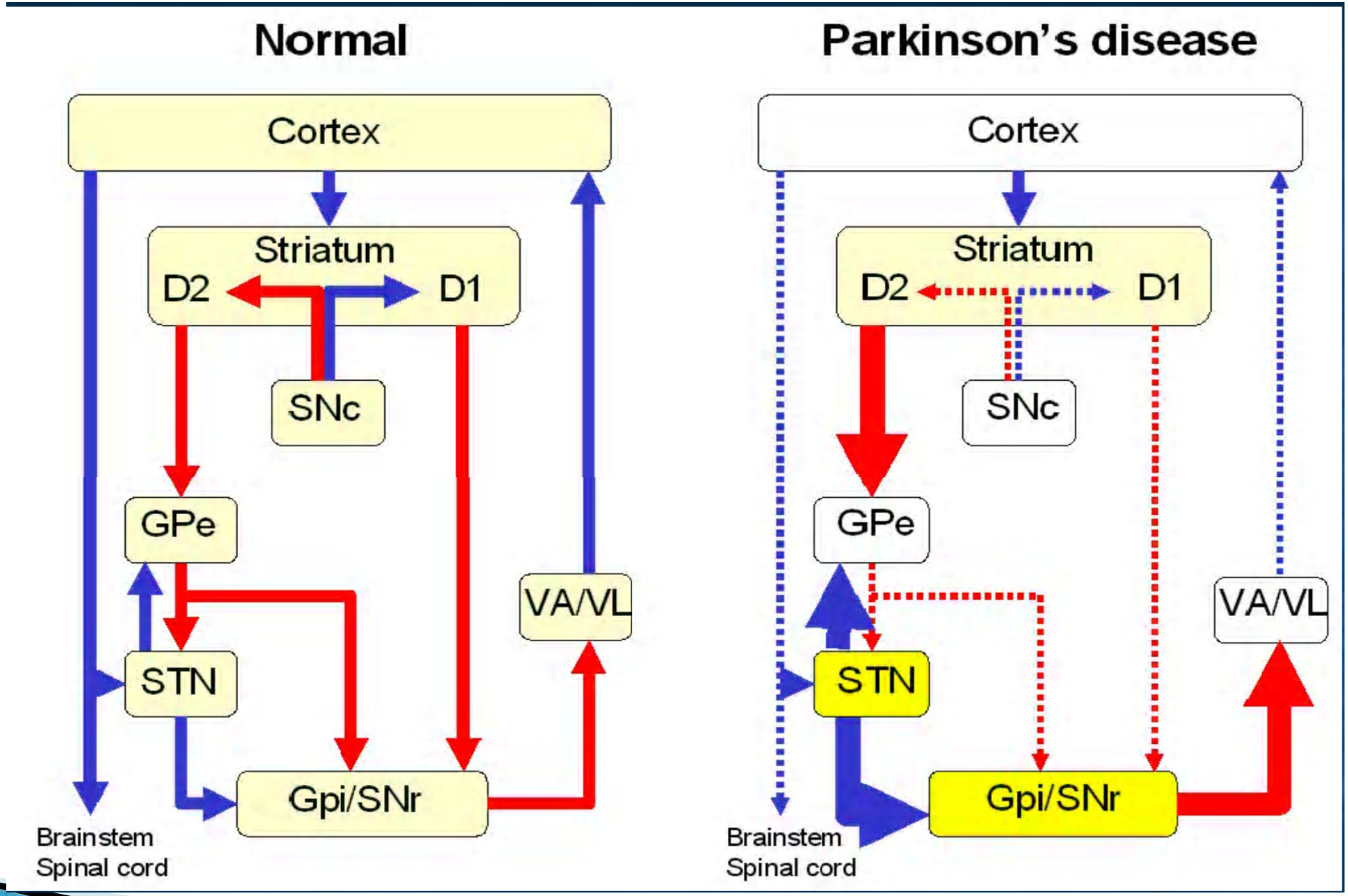

사이뇌
Diencephalon (forming wall of third ventricle)
이마엽
Frontal lobe
변연엽
Limbic lobe
마루엽
Parietal lobe
뒤통수엽
Occipital lobe
Temporal lobe
관자엽
뇌줄기
Brainstem:
중간뇌
midbrain
pons
다리뇌
medulla
숨뇌
소뇌반구
Cerebellar hemisphere
Vermis of cerebellum
소뇌벌레

B


Putamen
Caudate nucleus (body)
Globus palidus (ext. segment)
Thalamus
Internal capsule
Globus palidus (int. segment)
Caudate nucleus (tail)
Subthalamic nucleus
Substantia nigra
Red nucleus
Cerebral peduncle


위둔덕
Superior
colliculus
중간뇌수도관
Cerebral
aqueduct
안쪽무릎핵
Medial
geniculate
nucleus
대뇌다리
Cerebral
peduncle
눈돌림핵
Oculomotor
nerve
흑색질(치밀부분)
Substantia
nigra (SNc)


Thal
IC
Put
H1
H2
GPe
LF
ZI
FF
STN
GPi
AL
SN
PPN
CP



Inhibitory effect

Excitatory effect

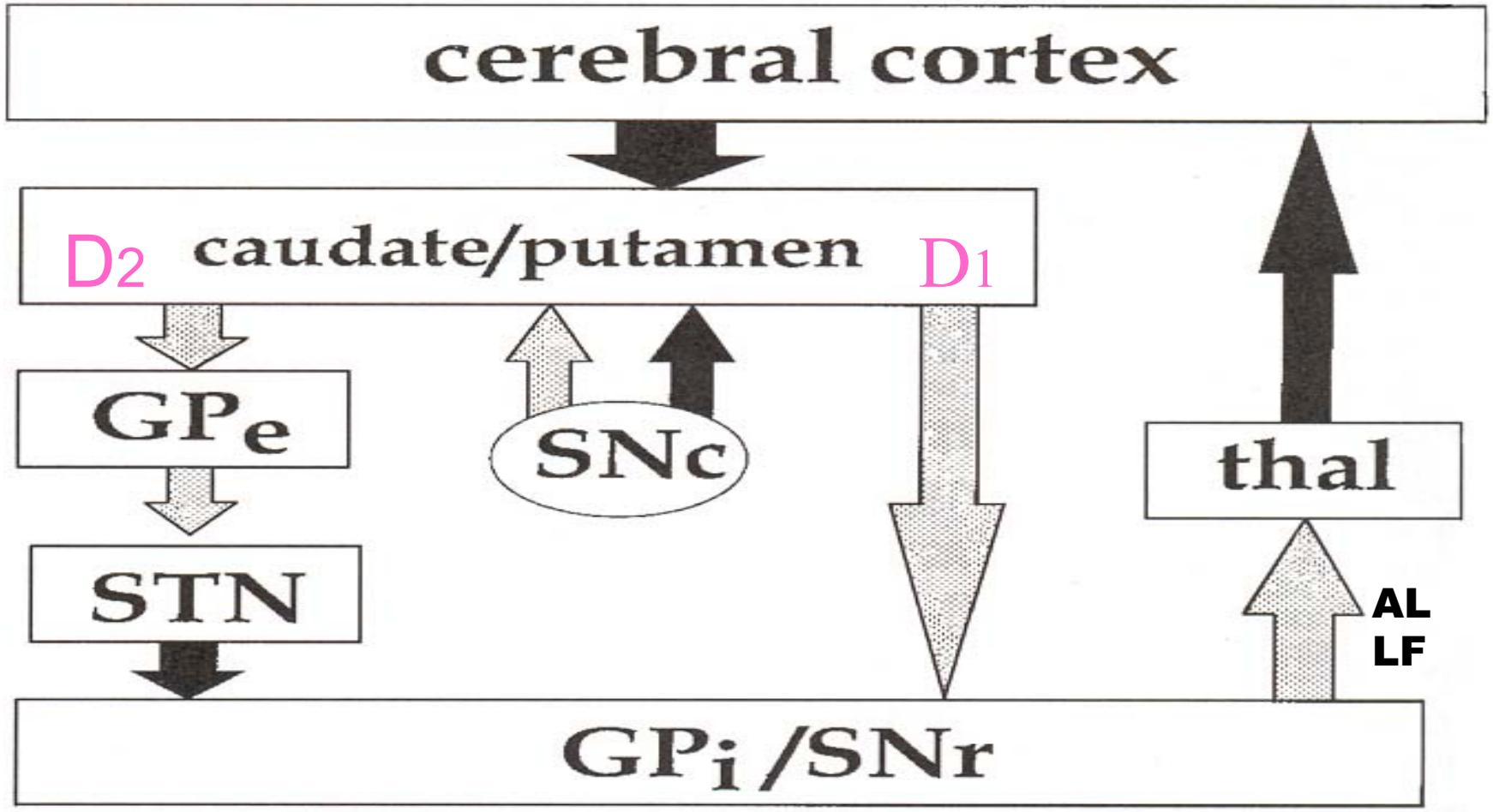
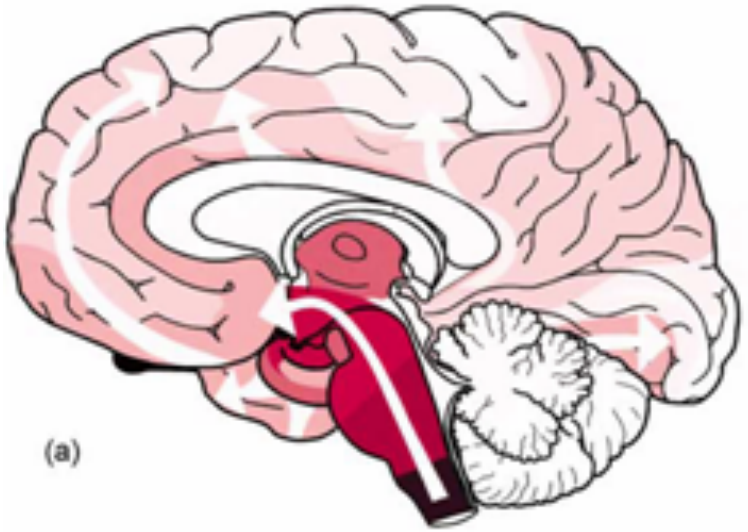
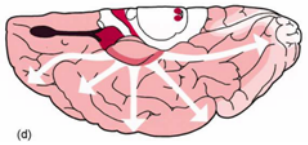


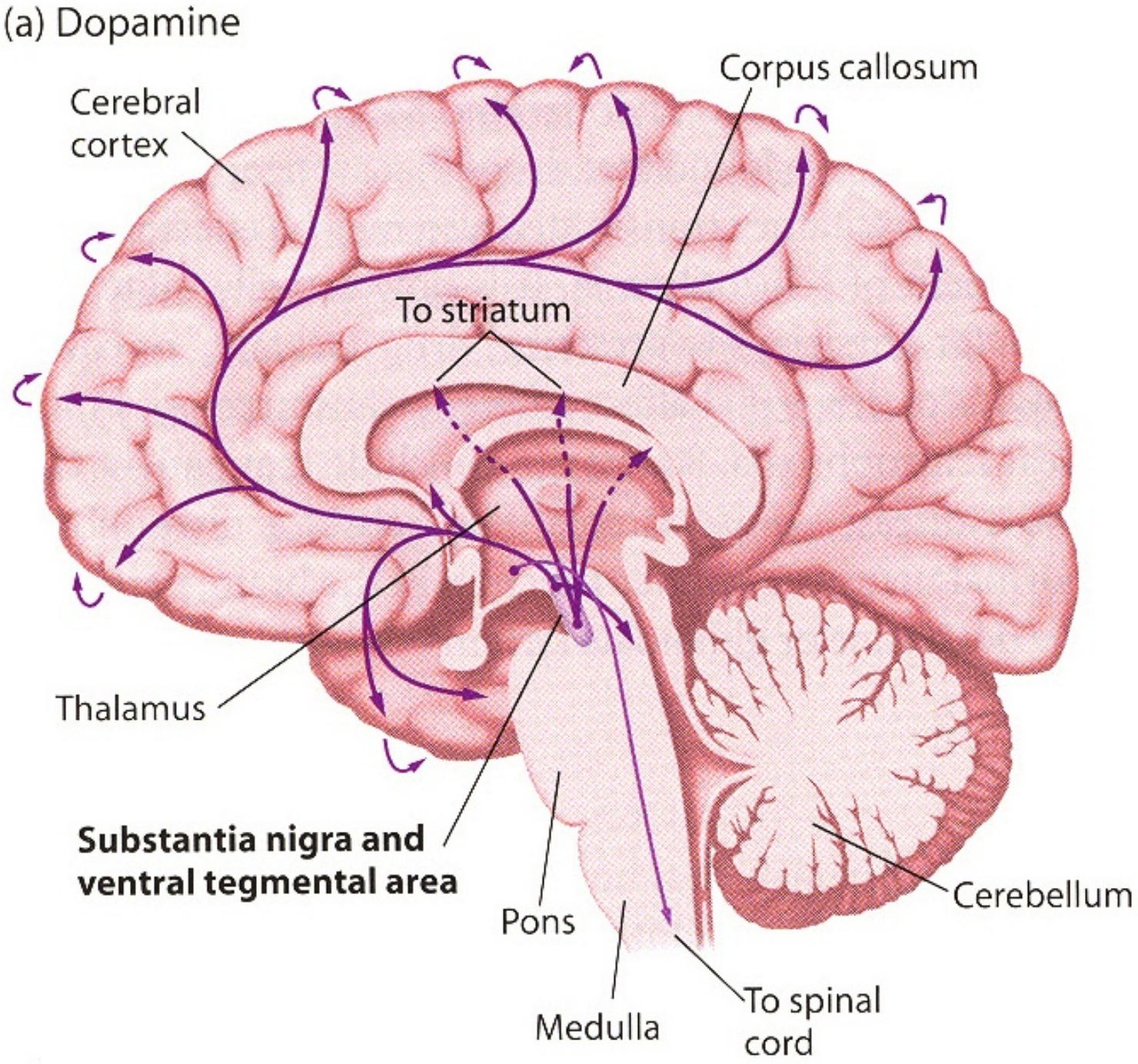
FIGURE 16–3. Schema of anatomical nuclei and pathways involving the basal ganglia. Black arrows represent excitation, and speckled arrows represent inhibition. Note the two primary pathways that leave the striatum—the "direct" pathway that flows monosynaptically to the GP_i and the "indirect" pathway that has intermediate synapses in the GP_e and the subthalamic nucleus. GP_i = globus pallidus internal segment; GP_e = globus pallidus external segment; STN = subthalamic nucleus; SNr = pars reticularis of the substantia nigra; SNc = pars compacta of the substantia nigra; thal = thalamus.

Болезнь паркинсона может начаться в продолговатом мозге





(i)	dm	co	sn	mc	hc	fc
PD-stages	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					


(a) Dopamine
Cerebral cortex
Corpus callosum
To striatum
Thalamus
Substantia nigra and ventral tegmental area
Pons
Medulla
To spinal cord
Cerebellum

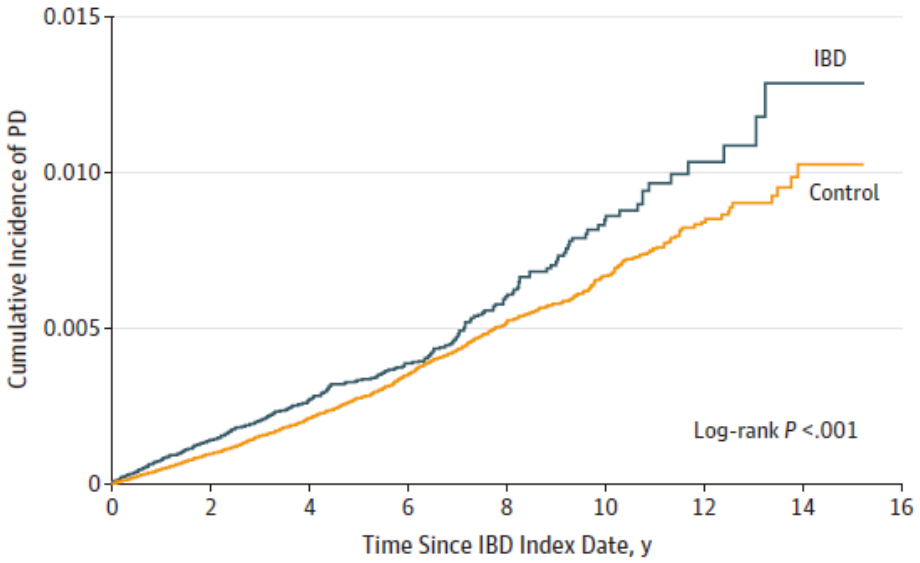
Взаимодействие с кишечником при двигательных расстройствах

Доказательство взаимодействия кишечника и мозга

- Нервное сплетение желудка показывает альфа-синуклеин.
- Есть связь между LRRK2 и воспалительным заболеванием кишечника (болезнь Крона).

- Лечение анти-ФНО при воспалительных заболеваниях кишечника снижает риск болезни Паркинсона (Hui et al. 2018)

Figure. Cumulative Incidence of Parkinson Disease (PD) Among Patients With or Without Inflammatory Bowel Disease (IBD)



No. at risk								
IBD	144 018	86 557	46 261	25 505	13 275	6423	2250	440
Control	720 090	425 380	229 183	123 597	63 558	30 061	10 710	2202

Table 3. Incidence Analysis of PD Among Patients With IBD by Anti-TNF Exposure

				Univariate Poisson Model[c]		Multivariate Poisson Model[d]	
Anti-TNF Exposure[a]	PD Event	Person-years	Rate[b]	Crude IRR (95% CI)	*P* Value	Adjusted IRR (95% CI)	*P* Value
Yes	2	23 610	0.08	0.11 (0.03-0.45)	.002	0.22 (0.05-0.88)	.03
No	369	484 423	0.76	1 [Reference]		1 [Reference]	

Abbreviations: anti-TNF, anti–tumor necrosis factor; IBD, inflammatory bowel disease; IRR, incidence rate ratio; PD, Parkinson disease.

[a] Anti-TNF exposure status was defined as yes for all days from anti-TNF exposure index date to last date of anti-TNF exposure coverage or end of enrollment or PD index date, whichever was earliest; otherwise the anti-TNF exposure status was defined as no.

[b] Incidence rate per 1000 person-years.

[c] Unadjusted incidence ratio, offset by time.

[d] Model adjusted for time-varying age group and sex, and offset by time.

Inga Peter et al.JAMA Neurol. 2018

Гипотезы о взаимодействия кишечника и мозга

- Гипотеза двойного попадания о патологии болезни Паркинсона как в обонятельное ядро, так и в кишечник.

- Экстракты тела Леви из головного мозга вызывают патологию альфа-синуклеина и нейродегенерацию у мышей и обезьян.(Ann Neurol 2014;75:351-362, 2015;78;522-528)

Цель: По имеющимся данным, а-синуклеин, основной белковый компонент тельца Леви (LB), может быть ответственным за инициирование и распространение патологического процесса при болезни Паркинсона (БП). В поддержку этой концепции внутримозговая инокуляция синтетических рекомбинантных фибрилл а-синуклеина может вызвать патологию а-синуклеина у мышей. Однако остается неясным, могут ли патогенные эффекты рекомбинантного синтетического α-синуклеина применяться к патологическому α-синуклеину, связанному с БП, и встречаться у видов, более близких к человеку.

Методы. Фракции, обогащенные нигральным LB, содержащие патологический α-синуклеин, очищали от посмертных мозгов PD путем фракционирования с градиентом сахарозы и затем инокулировали в черную субстанцию или стриатум мышей дикого типа и макак. Контрольные животные получали фракции, не содержащие LB, содержащие растворимый α-синуклеин, полученный из той же ткани.

Результаты: И у мышей, и у обезьян интранигральные или интристриатальные инокуляции экстрактов LB приводили к прогрессирующей нигростриатальной нейродегенерации, начиная со стриатальных дофаминергических терминалов. У животных, получавших фракции без LB от тех же пациентов, нейродегенерации не наблюдалось. У животных, которым вводили LB, экзогенный человеческий а-синуклеин быстро усваивался в нейронах хозяина и запускал патологическую конверсию эндогенного а-синуклеина. В начале LB-индуцированной дегенерации патологический а-синуклеин хозяина диффузно накапливается в нейронах нигера и анатомически взаимосвязанных областях, как антероградно, так и ретроградно. LB-индуцированные патогенные эффекты требовали наличия человеческого α-синуклеина, присутствующего в экстрактах LB, и экспрессии хозяина а-синуклеина.

- **Интерпретация**:Виды a-Synuclein, содержащиеся у БП, происходящем из БП, являются патоге нными и обладают способностью инициировать БП-подобный патологический процесс, включ ая внутриклеточные и пресинаптические скопления патологического а-синуклеина в различны х областях мозга и медленно прогрессирующую аксон-инициированную дофаминергическую н игростриатальную нейродегенерацию.

ANN NEUROL 2014;75:351–362

Ваготомия и последующий риск болезни Паркинсона.

ЦЕЛЬ:
Болезнь Паркинсона (БП) может быть вызвана кишечным нейротропным патогеном, проникающим в мозг через блуждающий нерв, процесс, который может занять более 20 лет. Мы исследовали риск развития БП у пациентов, перенесших ваготомию, и выдвинули гипотезу о том, что ваготомия с использованием усеченного тракта связана с защитным эффектом, тогда как суперселективная ваготомия оказывает незначительный эффект.

МЕТОДЫ:
Мы построили когорты всех пациентов в Дании, перенесших ваготомию в 1977-1995 гг., И сопоставимую общую популяционную группу, связав датские реестры. Мы использовали регрессию Кокса для вычисления коэффициентов риска для БП и соответствующих 95% доверительных интервалов, с учетом возможных препятствий.

РЕЗУЛЬТАТЫ:
Риск БП был снижен у пациентов, перенесших стволовую (ЧСС = 0,85; 95% ДИ = 0,56-1,27; наблюдение> 20 лет: ЧСС = 0,58; 95% ДИ: 0,28-1,20) по сравнению с суперселективной ваготомией. Риск БП также был снижен после ваготомии укорочения по сравнению с общей популяцией (общая скорректированная ЧСС = 0,85; 95% ДИ: 0,63-1,14; наблюдение> 20 лет, скорректированная ЧСС = 0,53; 95% ДИ: 0,28-0,99). У пациентов, перенесших суперселективную ваготомию, риск БП был аналогичен общему населению (ЧСС = 1,09; 95% ДИ: 0,84-1,43; наблюдение> 20 лет: ЧСС = 1,16; 95% ДИ: 0,80-1,70). Статистическая точность оценок риска была ограничена. Результаты были согласованы после внешней корректировки на неизмеримое смешение курением.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ:
Полная ваготоми связана с уменьшением риска последующего БП, что позволяет предположить, что блуждающий нерв может быть критически вовлечен в патогенез БП.

Ann Neurol 2015;78;522-528

Блуждающий нерв и БП

- Распространение альфа-синуклеиновой патологии из кишечника в мозг и наоборот (возможны оба направления).
- (Goedert et al., 2017), (Tredici & Braak, 2016)

Table 1 Diseases with tau inclusions

Alzheimer's disease
Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex
Argyrophilic grain disease
Chronic traumatic encephalopathy
Corticobasal degeneration
Diffuse neurofibrillary tangles with calcification
Down's syndrome
Familial British dementia
Familial Danish dementia
Familial frontotemporal dementia and parkinsonism
Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease
Guadeloupean parkinsonism
Huntington's disease
Meningio-angiomatosis
Myotonic dystrophy
Neurodegeneration with brain iron accumulation
Niemann-Pick disease, type C
Non-Guamanian motor neuron disease with neurofibrillary tangles
Pick's disease
Postencephalitic parkinsonism
Progressive supranuclear palsy
SLC9A6-related mental retardation
Subacute sclerosing panencephalitis
Tangle-only dementia
White matter tauopathy with globular glial inclusions

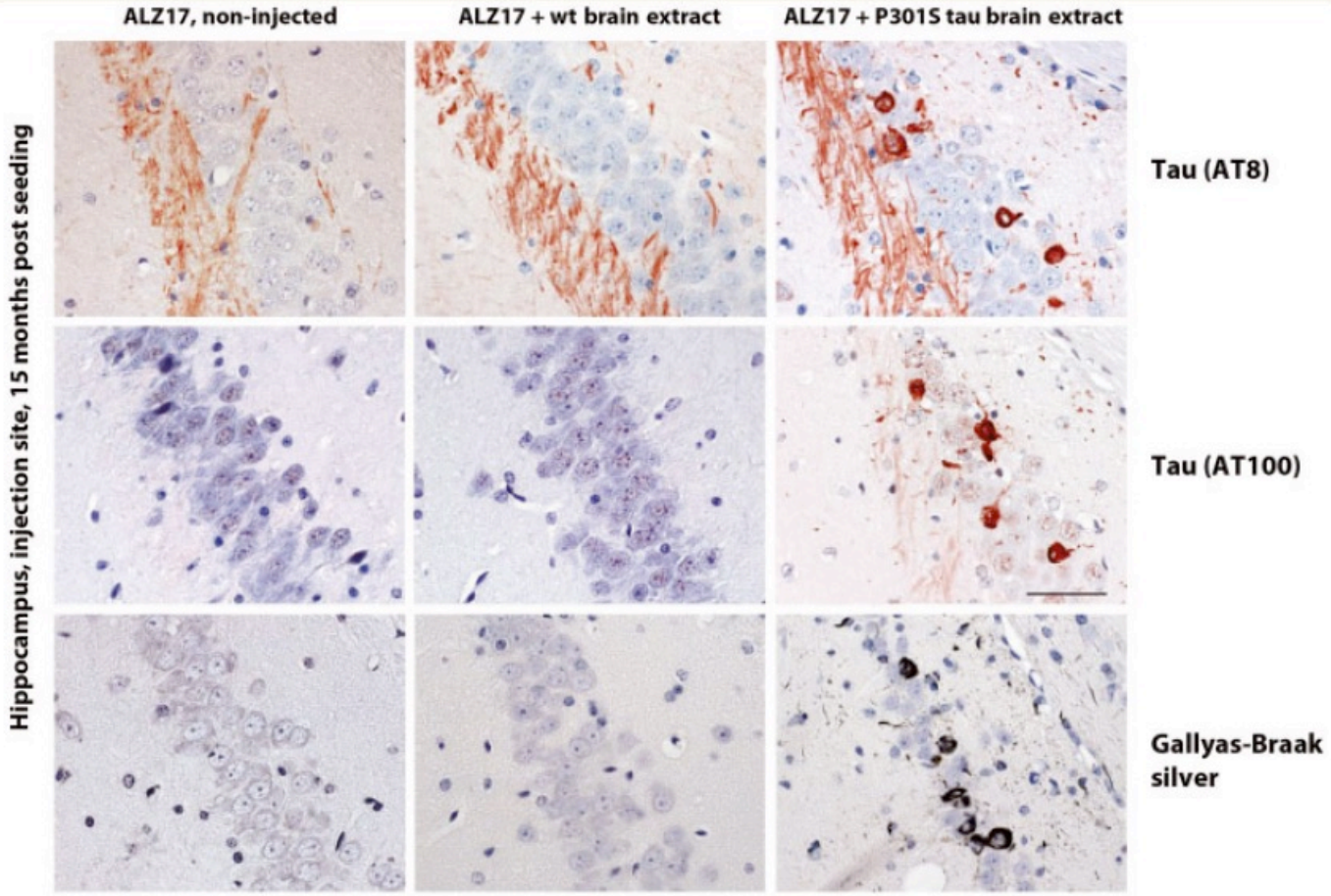


Figure 4 Induction of filamentous tau pathology in mice transgenic for one isoform of wild-type human tau (line ALZ17) following injection with brain extract from symptomatic mice transgenic for one isoform of human mutant P301S tau. Staining of the hippocampal CA3 region of 18-month-old ALZ17 mice with anti-tau antibodies AT8 and AT100 and Gallyas-Braak silver. Non-injected (*left*), 15 months after injection with brain extract from non-transgenic control mice (*middle*) and 15 months after injection with brain extract from 6-month-old mice transgenic for human P301S tau (*right*). The sections were counterstained with haematoxylin. Scale bar = 50 μm.

Конформация определяет возможности высева и устойчивость к дезагрегации агрегатов тау.

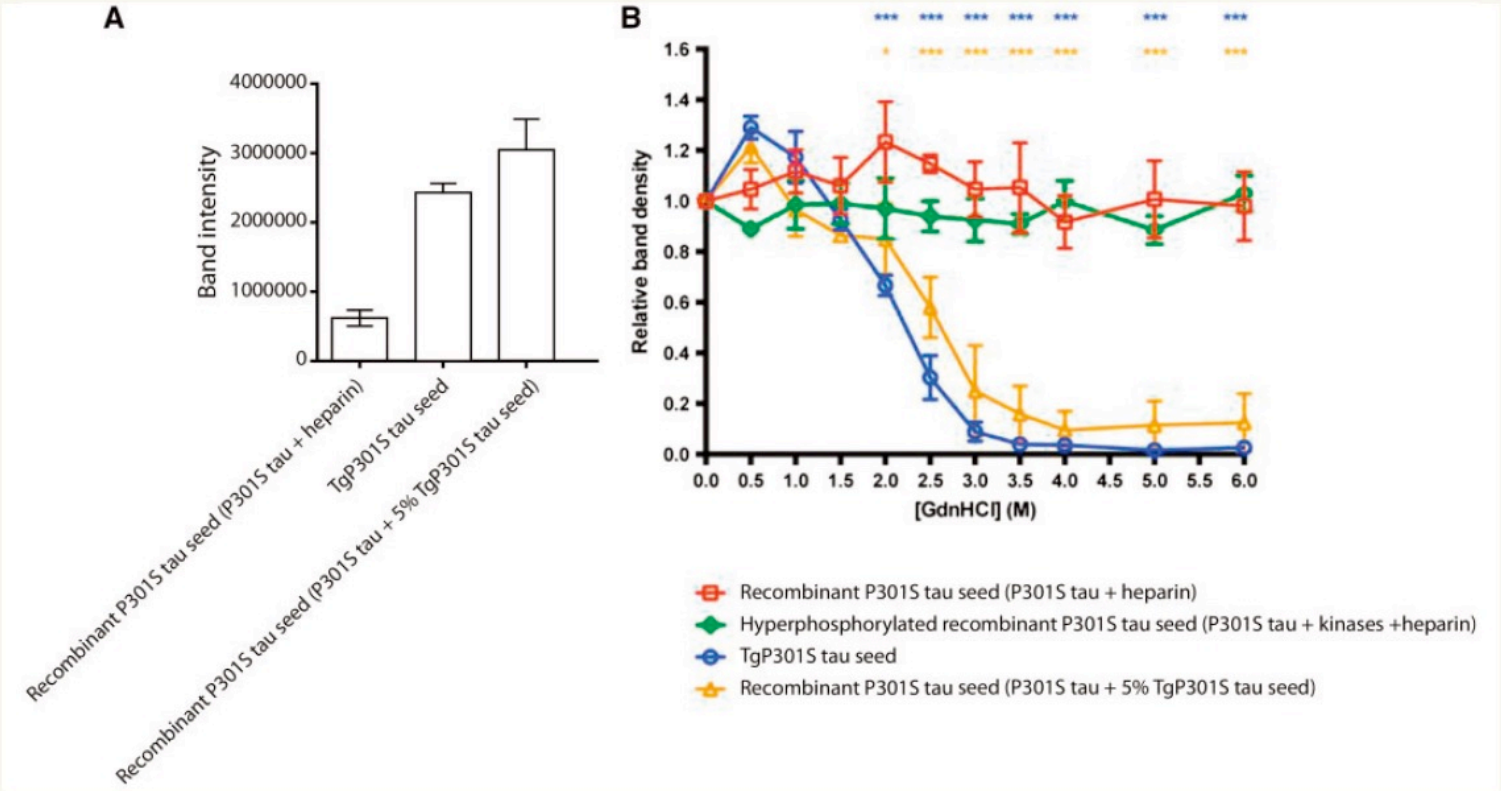
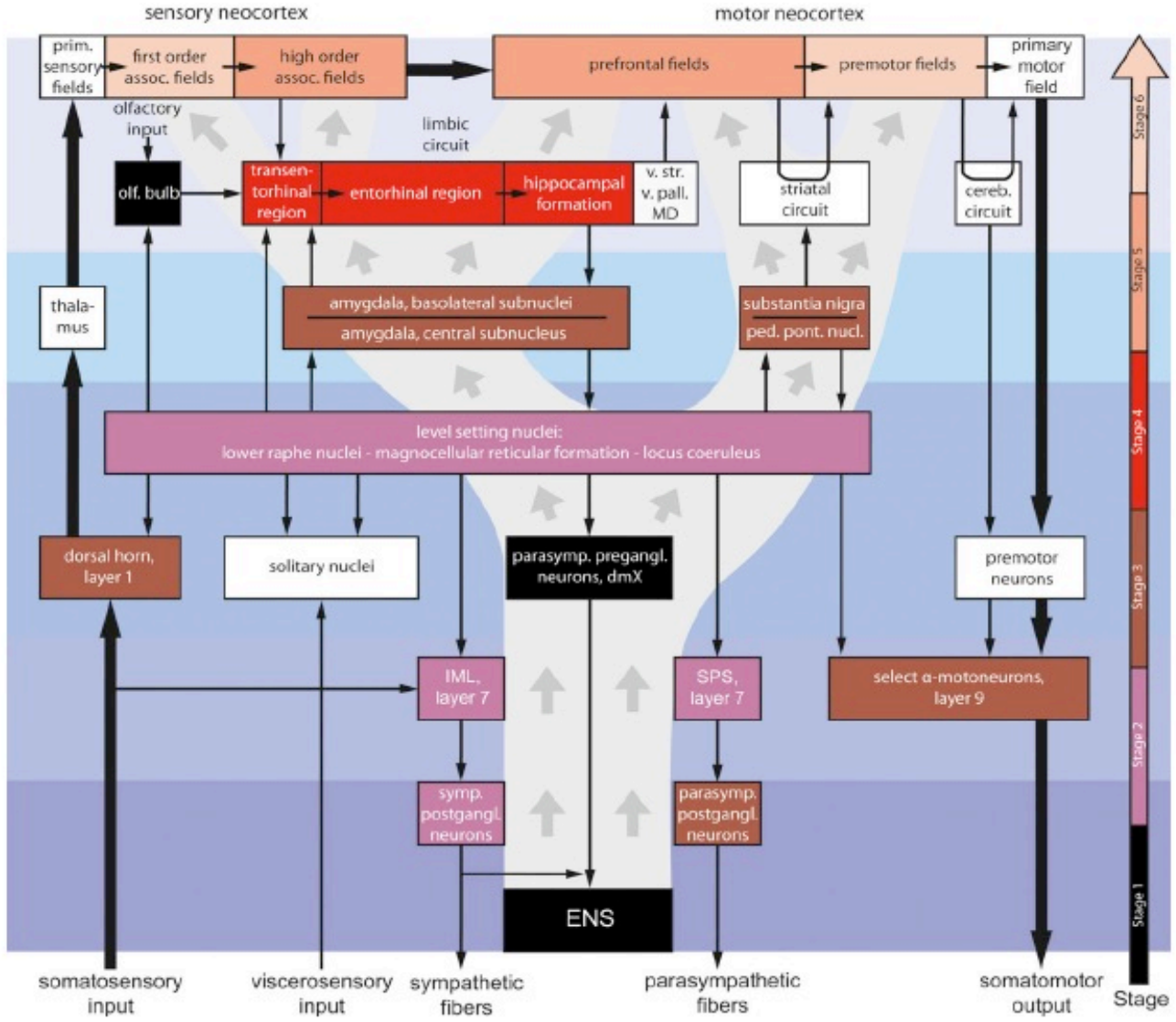


Figure 5 Conformation determines the seeding potencies and resistance to disaggregation of tau aggregates. (**A**) Quantitation by western blotting of insoluble fraction from tau-expressing HEK cells seeded with equivalent amounts of aggregated recombinant P301S tau (P301S tau + heparin), TgP301S tau aggregates and aggregated P301S tau (P301S tau + 5% TgP301S tau aggregates). (**B**) Guanidine hydrochloride (GdnHCl) treatment of tau seeds.

Передача альфа-синуклеина в нервной системе человека



Tredici & Braak, 2016, NAN

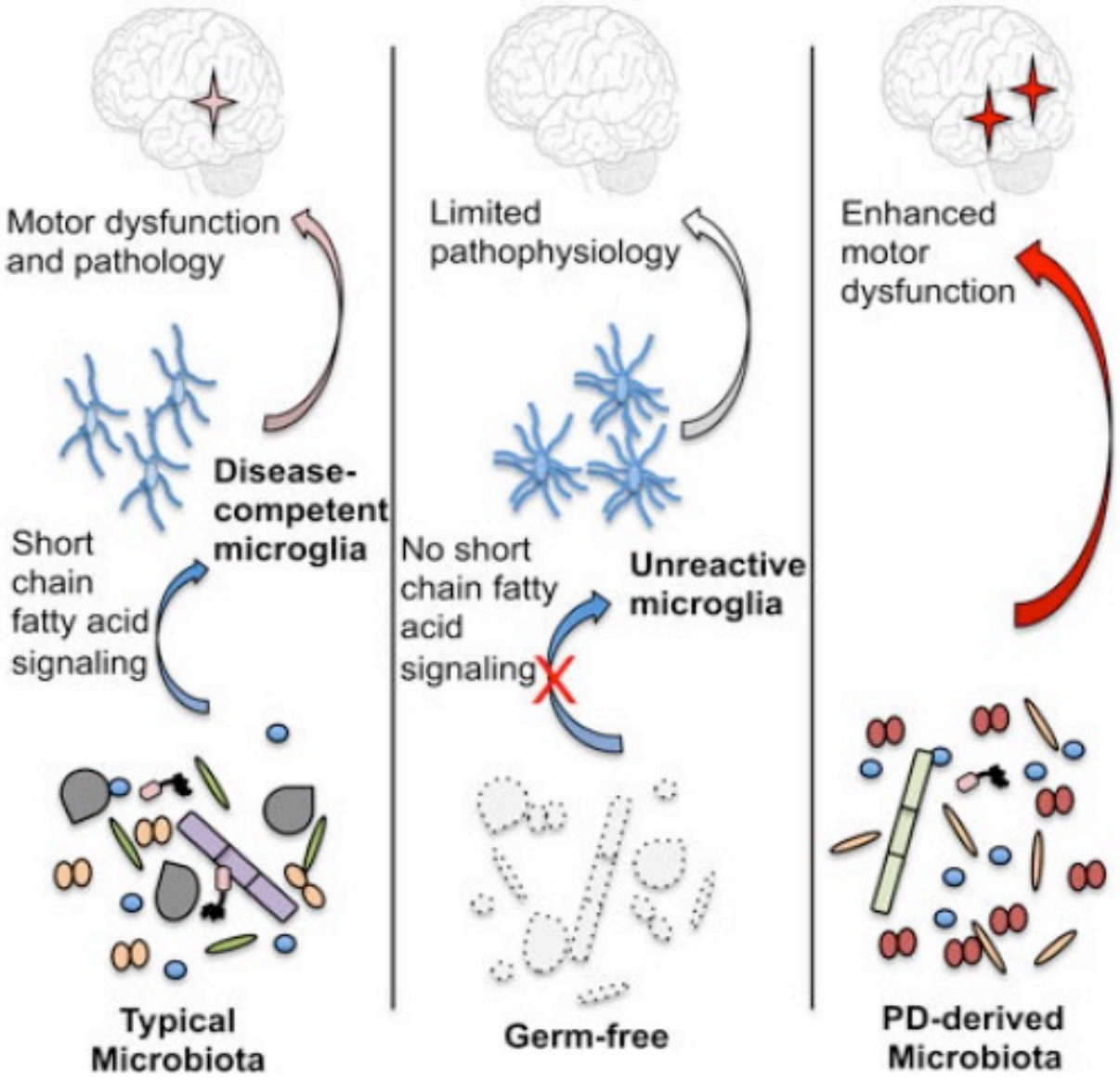
Изучение животных

- Это указывает на то, что кишечная микробиота модулирует моторный дефицит и патологию мозга на моделях мышей с БП.(Cell 2016;167:1469-1480)
- Нейронный альфа-синуклеин в иммунитете желудочно-кишечного тракта inflam → воспаление толстой кишки → сниженная короткоцепочечная FA при БП

Микробиота кишечника регулирует двигательные дефициты и нейровоспаление в модели болезни Паркинсона

- Gut microbes promote α-synuclein-mediated motor deficits and brain pathology
- Depletion of gut bacteria reduces microglia activation
- SCFAs modulate microglia and enhance PD pathophysiology
- Human gut microbiota from PD patients induce enhanced motor dysfunction in mice

Cell 2016;167:1469-1480



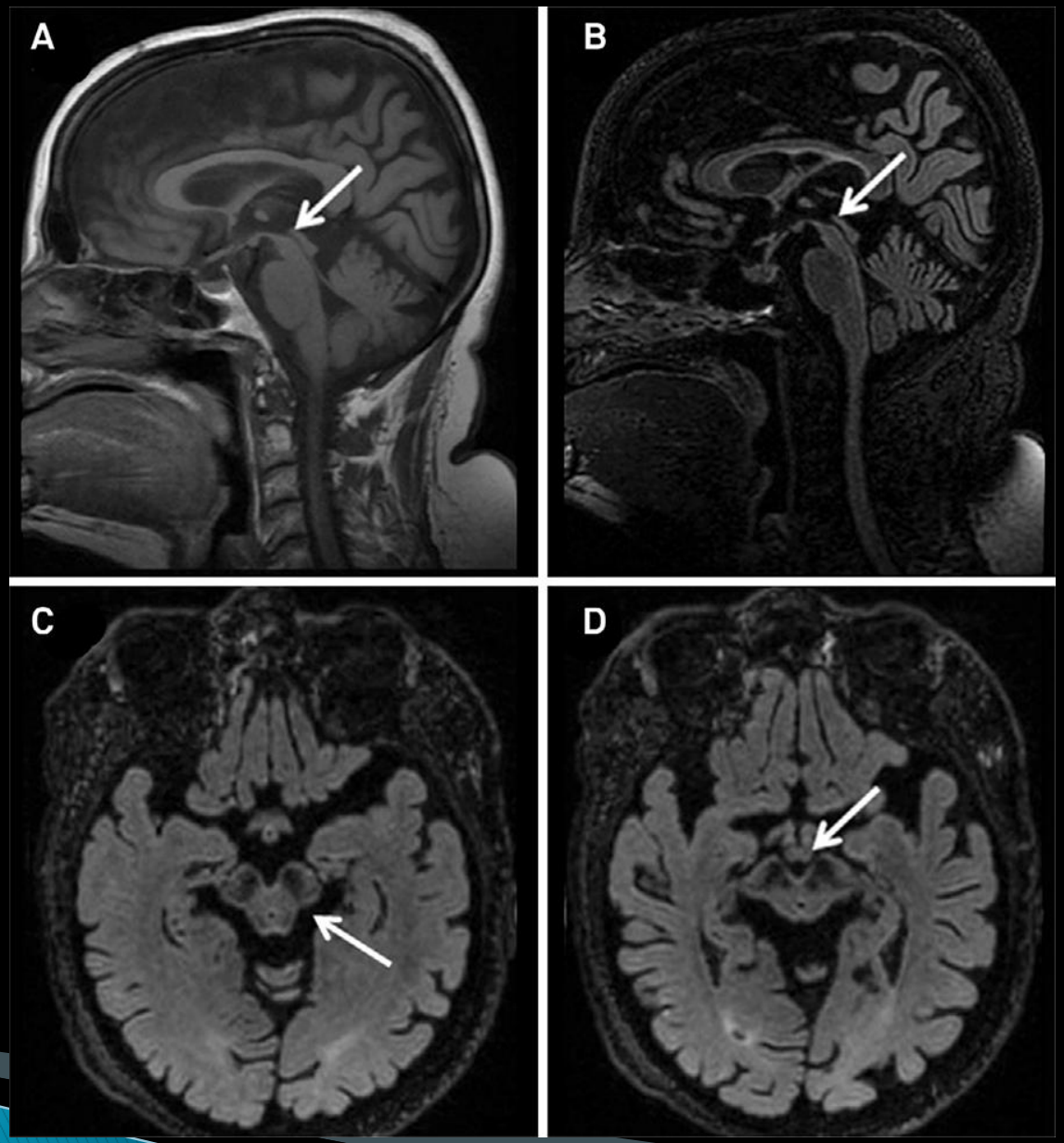
Cell 2016;167:1469-1480

Лечение

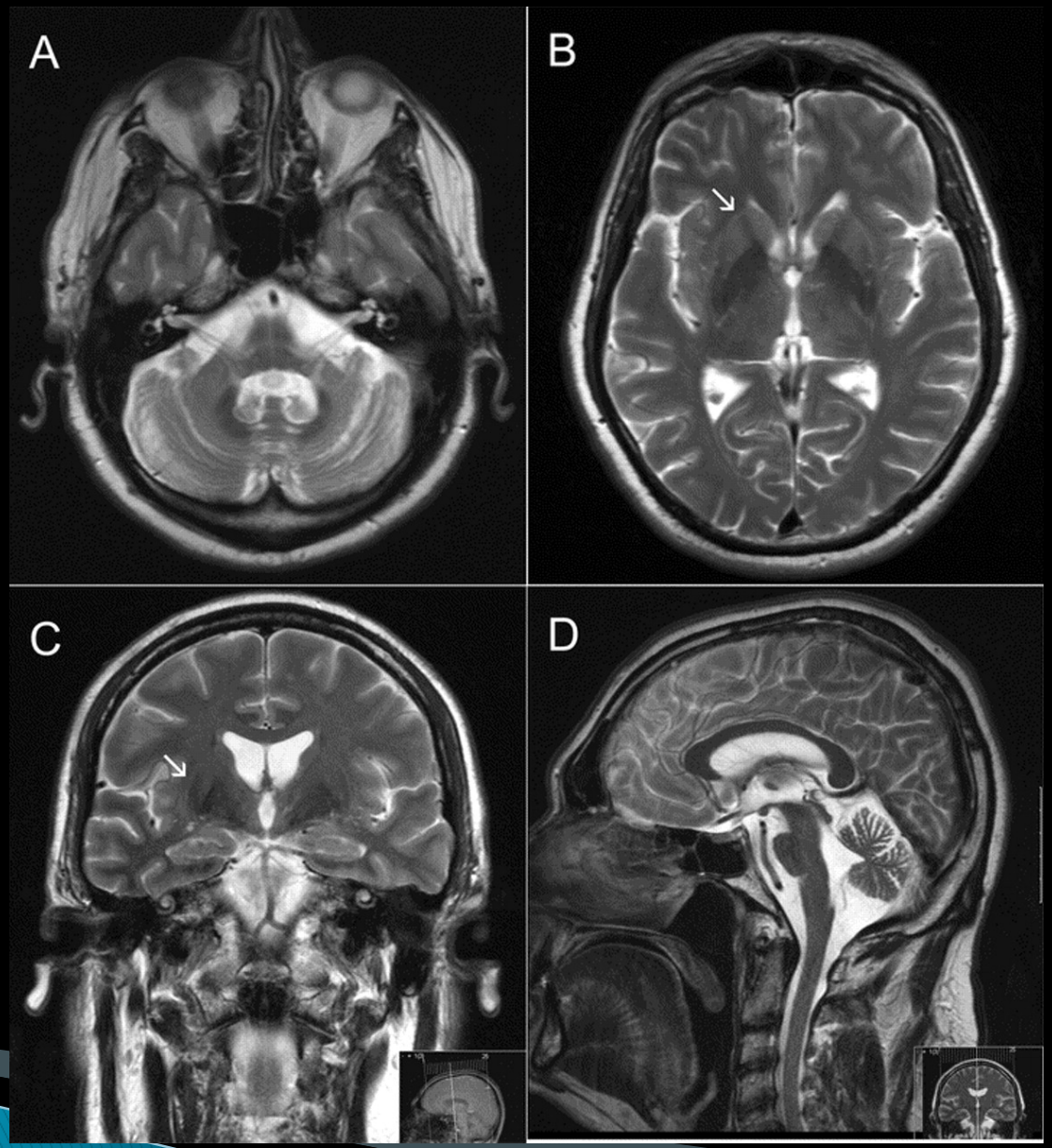
- Пробиотики, пребиотики, синбиотики
- ИМТ
- Курение
- Кофе
- пробиотики

Изображение Паркинсонизма

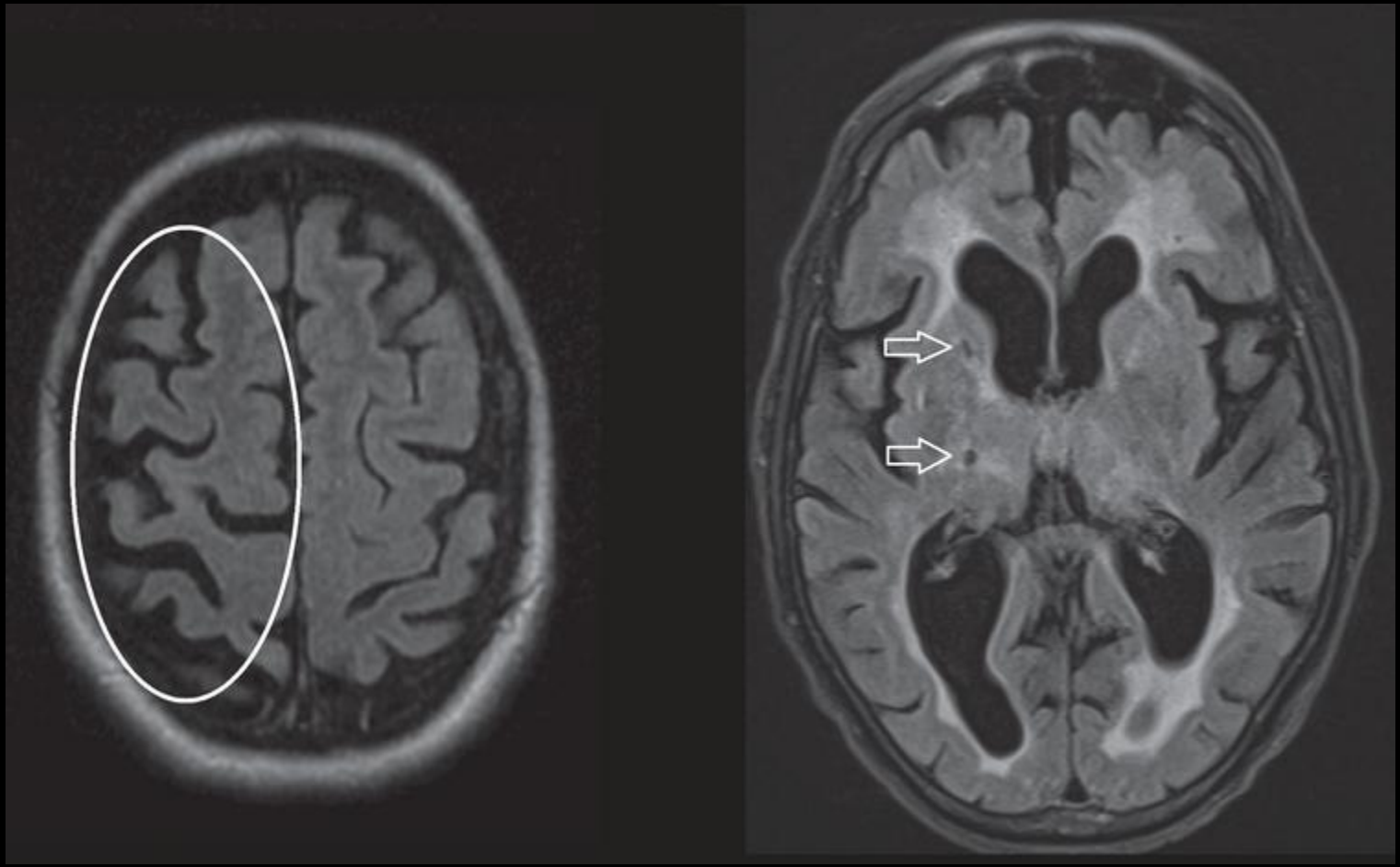
Progressive Supranuclear Palsy



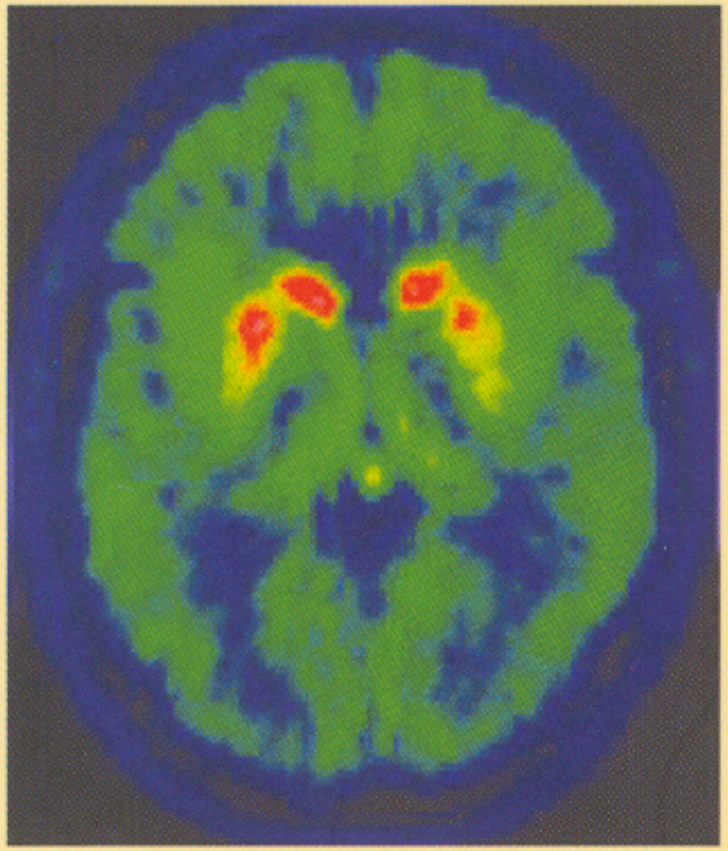
Multiple System Atrophy-P



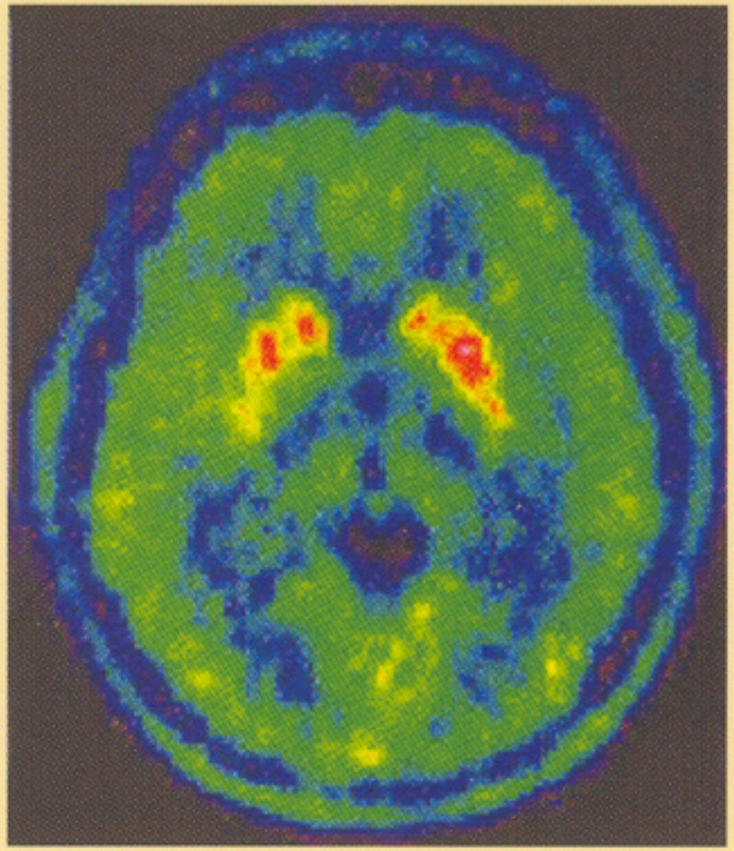
Corticobasal Degeneration



PET SCANNING IS A MARKER OF PD PROGRESSION

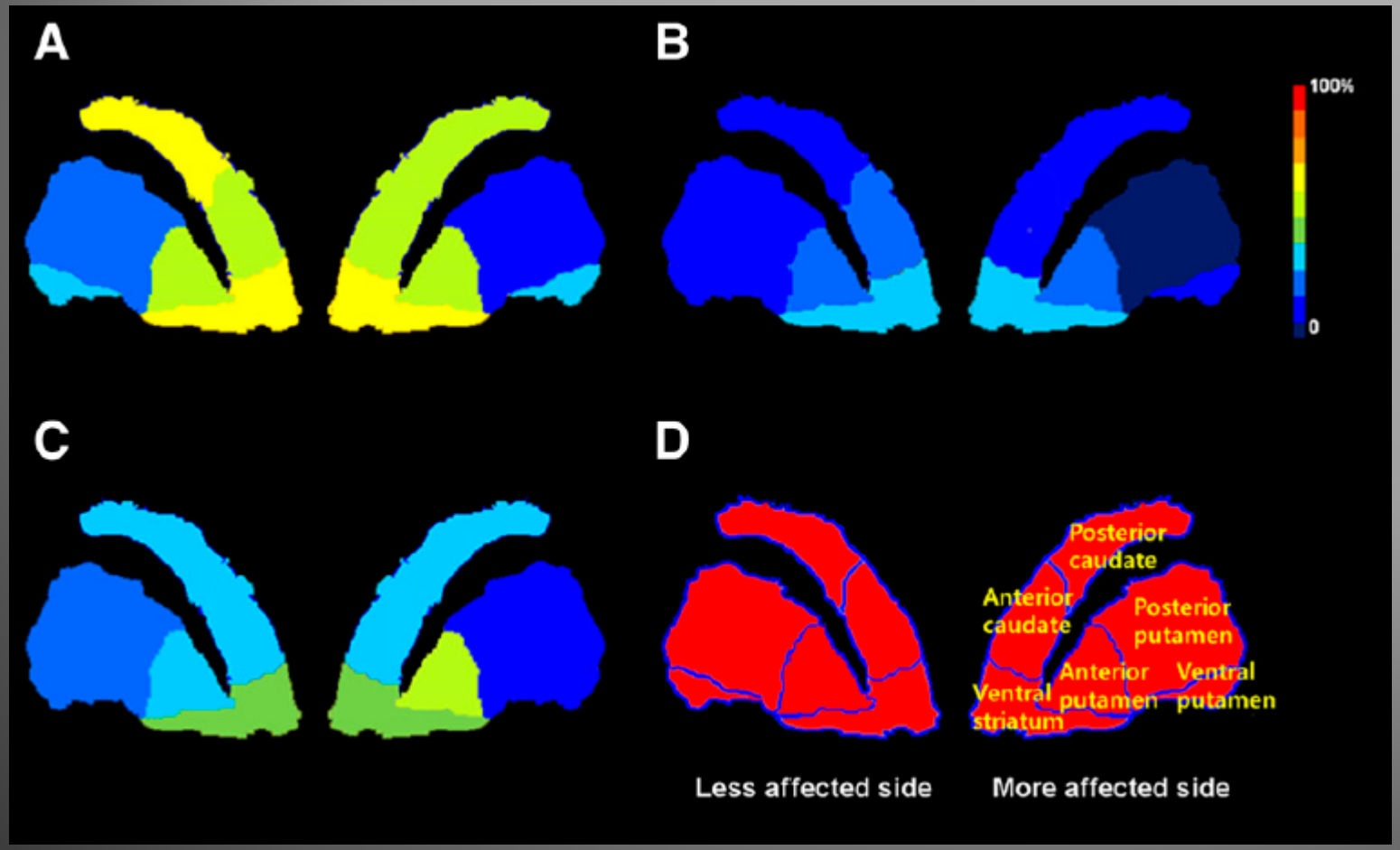


baseline

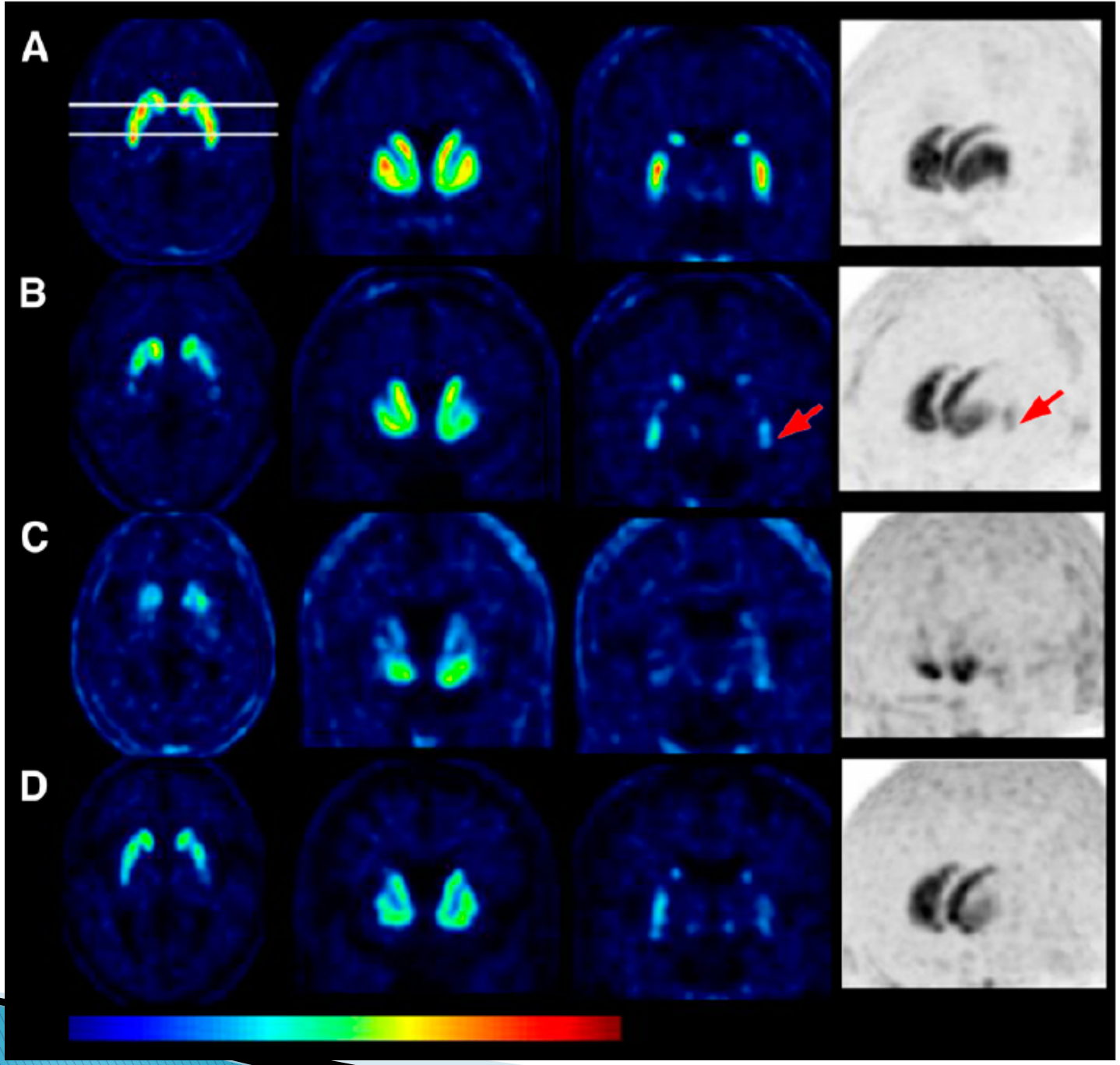


2 years

Diagram of age-corrected, normalized %BP of striatal subregion on 18F-FP-CIT PET for PD, PSP, MSA, Healthy control



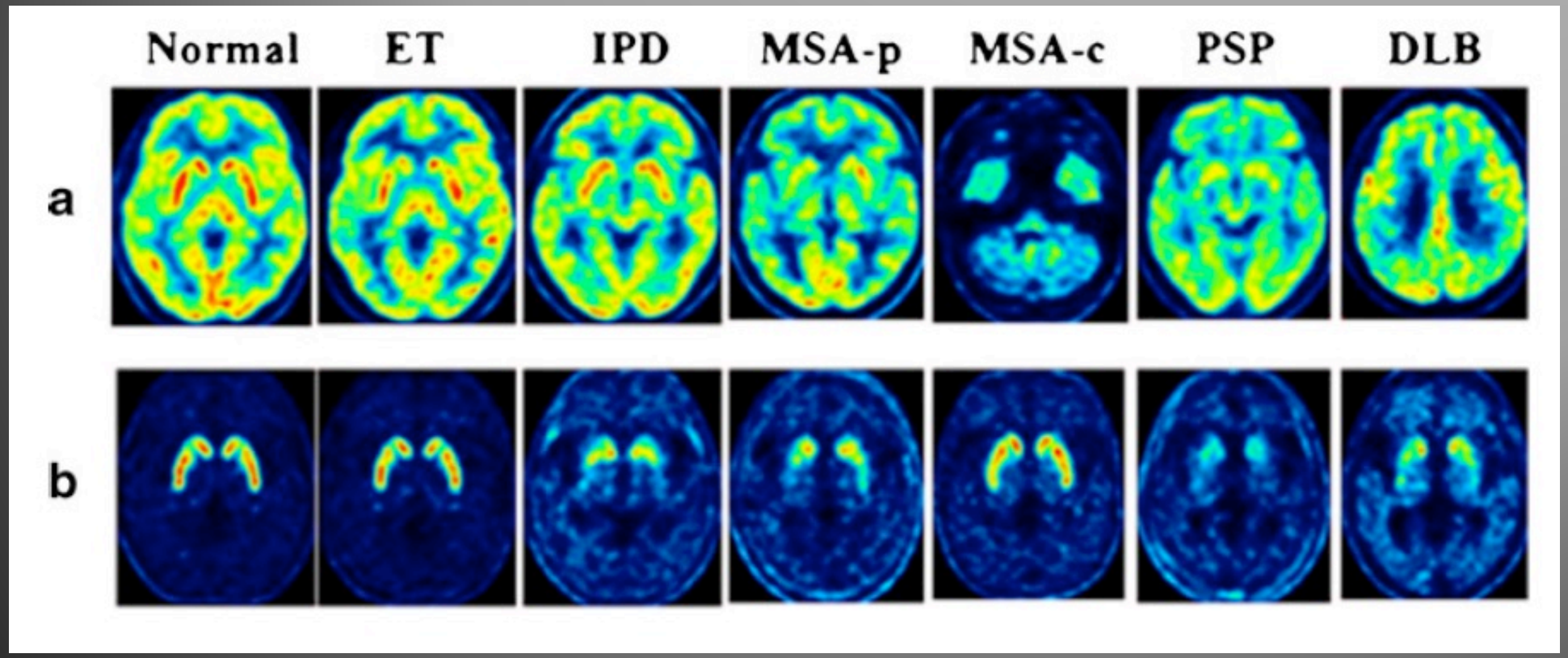
2012, Minyoung Oh, et al. Journal of Nucl Med



Representative ration parametric axial images at level of around AP commissure,

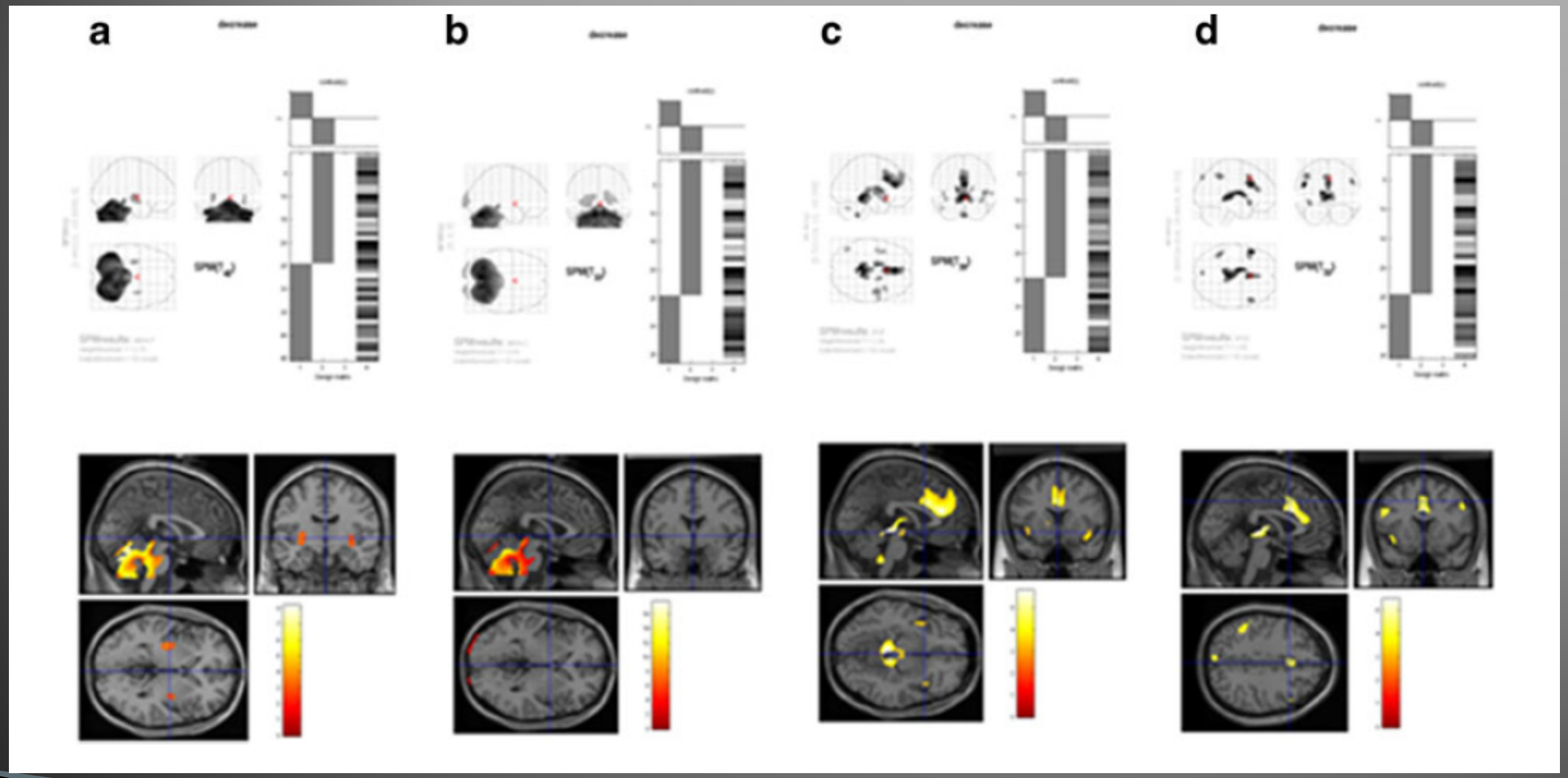
2012, Minyoung Oh, et al. Journal of Nucl Med

a early and **b** late phase F-18 FP-CIT-PET of Movement disorders and Normal



2013, Soyoung Jin et al. Nucl Med Mol Imaging

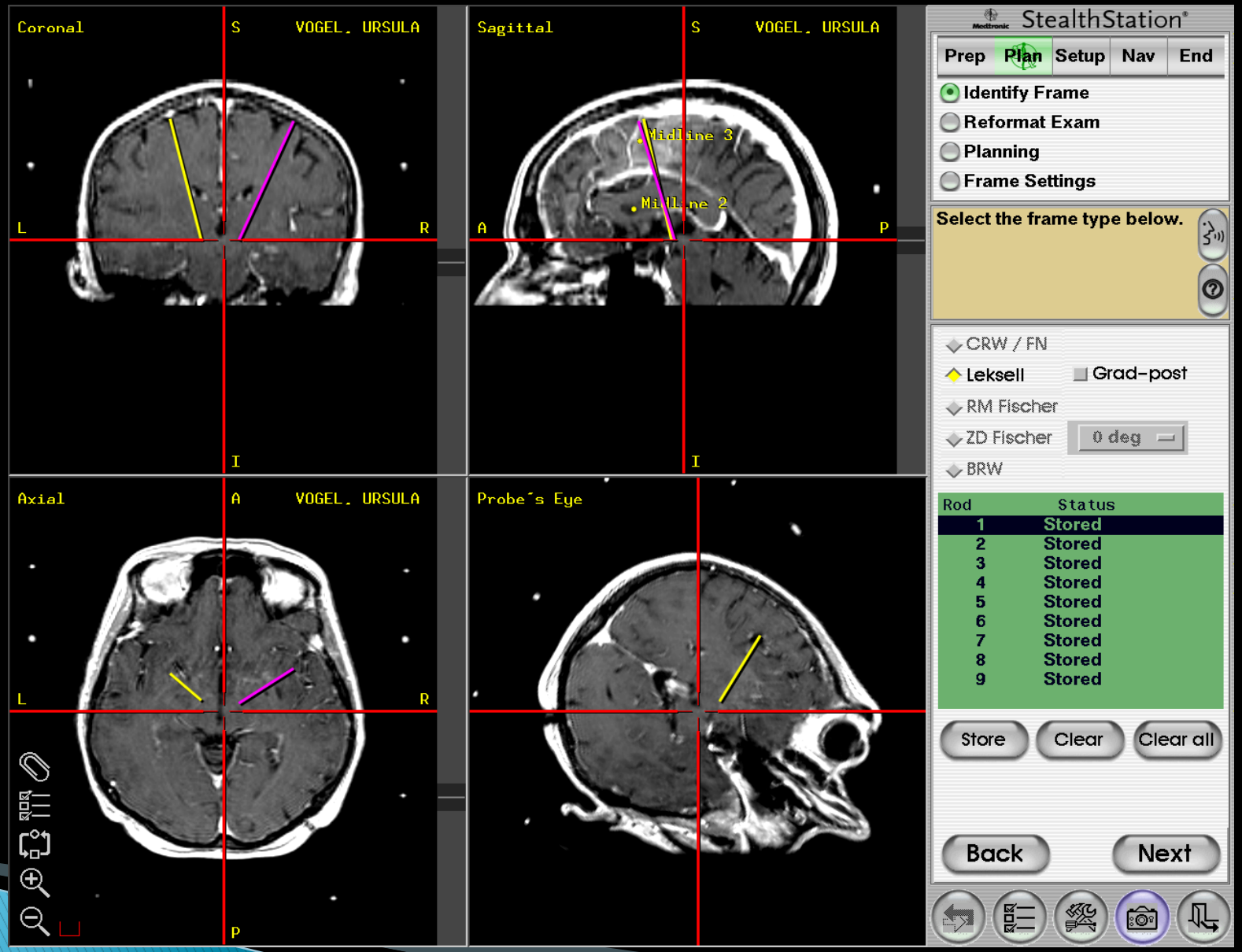
Difference of regional uptake in early phase image SPM of MSA-P, MSA-C, PSP, and DLB, compared with IPD (FDR<0.05)



2013, Soyoung Jin et al. Nucl Med Mol Imaging

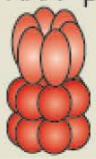
Дискинезия пиковой дозы

Глубокая стимуляция мозга



The molecular chaperon

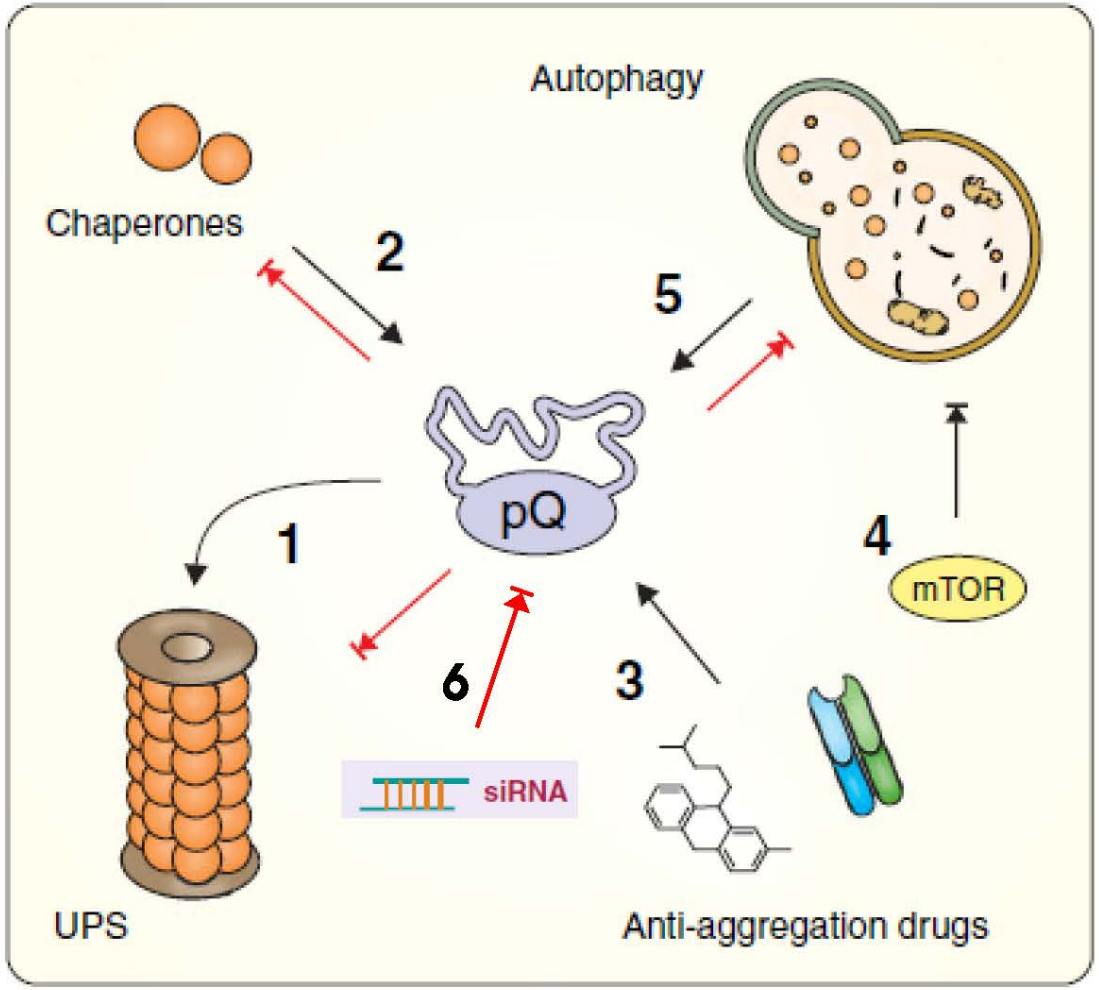
Table 1 | **Molecular chaperones and proteases implicated in protein disaggregation**

Chaperone	Organism	Structure and oligomeric state	ATP binding	Activity
ClpB or Hsp104 	Bacteria, yeast, plants and mitochondria of animals	Hexamer	Yes	Reactivation of aggregated proteins in cooperation with an Hsp70 chaperone system
Hsp70 	Bacteria, archaea and eukaryotes (cytosol, ER, mitochondria and chloroplasts)	Monomer	Yes	Prevention of aggregation, reactivation of aggregated proteins in cooperation with ClpB or Hsp104, and folding of newly synthesized proteins and misfolded protein species
sHSPs 	Bacteria, archaea and eukaryotes (cytosol)	8–24-mer	No	Prevention of irreversible protein aggregation
AAA+ proteases 	Bacteria and eukaryotes (mitochondria and chloroplasts)	Hexamer (for example, ClpA and ClpC) and heptamer (for example, ClpP)	Yes	Degradation of misfolded or aggregated protein species and of native proteins harbouring specific degradation tags
26S proteasome 	Eukaryotes (cytosol)	Hexamer (for AAA+ proteins) and heptamer (for α- and β-subunits)	Yes	Degradation of polyubiquitylated proteins (including misfolded and native proteins harbouring specific degradation tags)
VCP 	Eukaryotes (cytosol)	Hexamer	Yes	Degradation of misfolded ER proteins and membrane fusion

ER, endoplasmic reticulum; sHSP, small heat shock protein; VCP, valosin-containing protein.

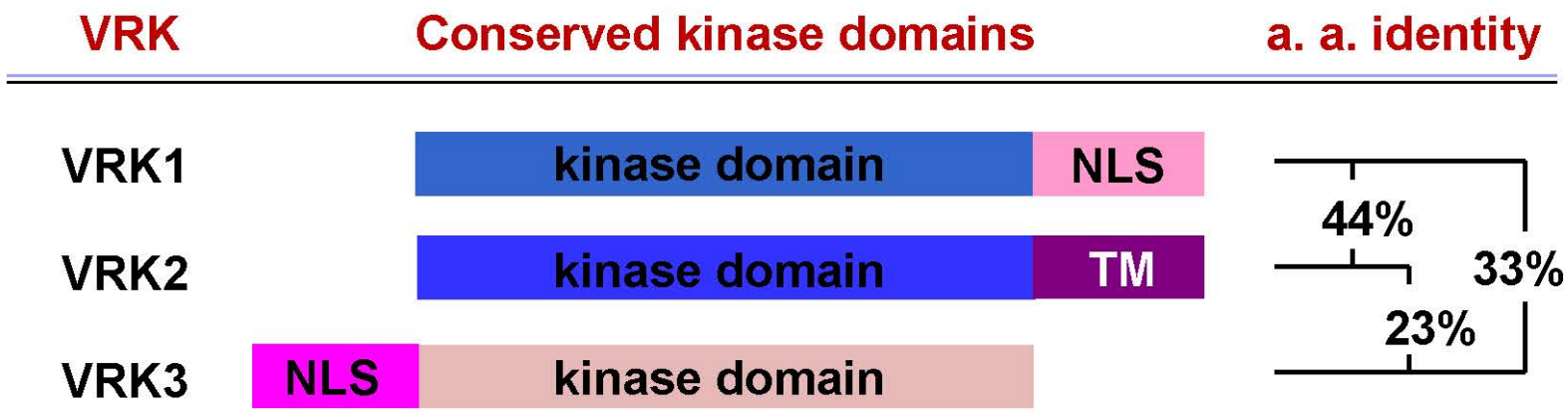
(*Nat rev mol cell biol*, 2010)

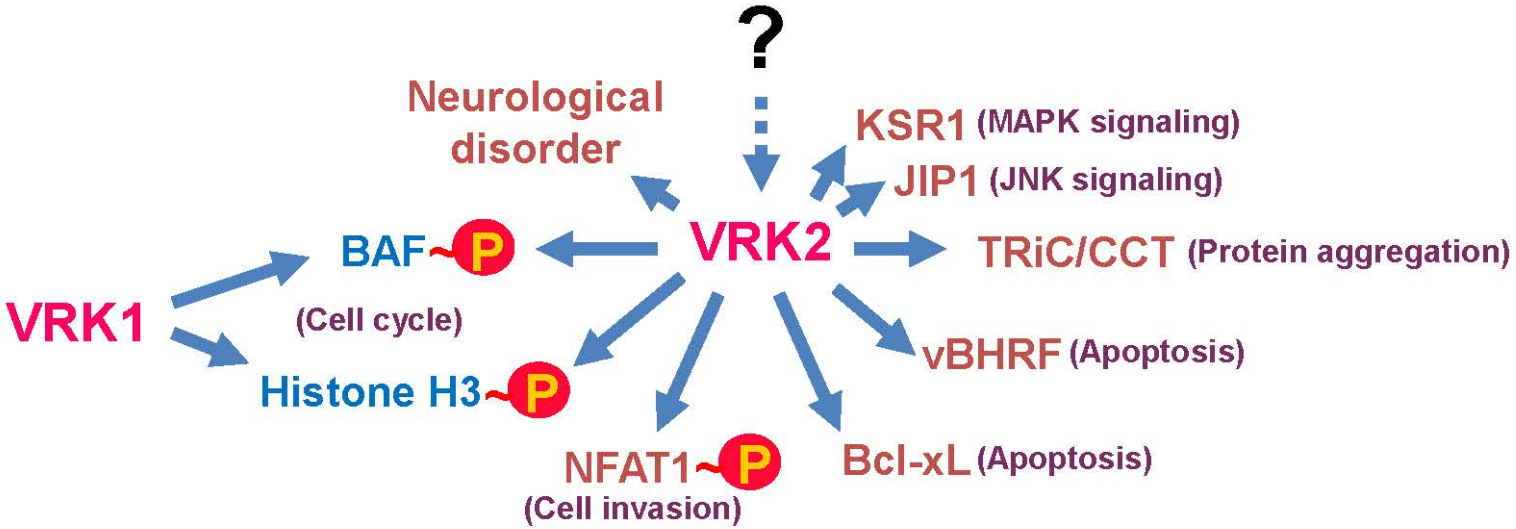
Strategy for clearance of aggregates



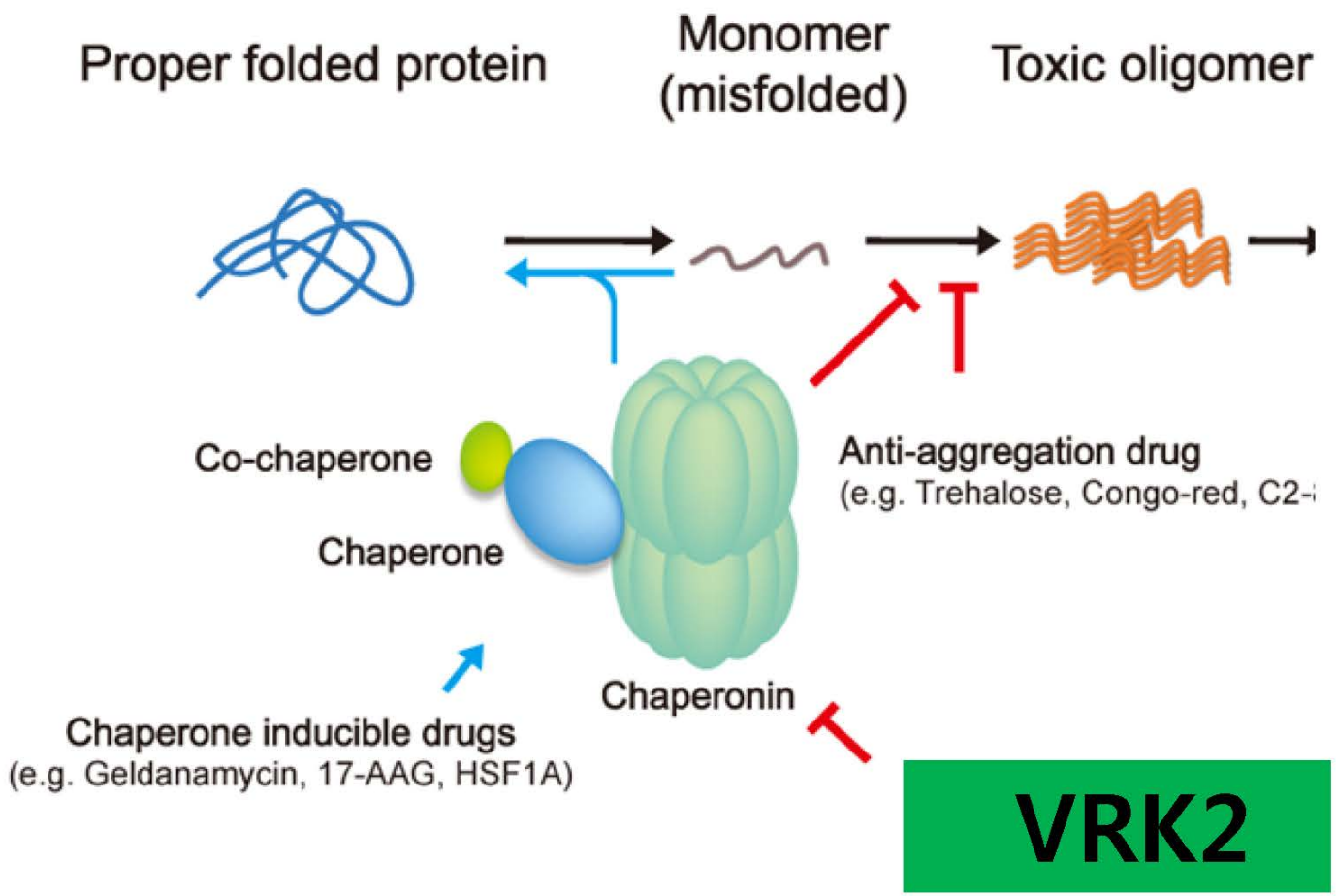
Vaccinia-related kinase (VRK) family

Vaccinia virus B1 kinase ⟷ VRK2 ~36 % a.a identity



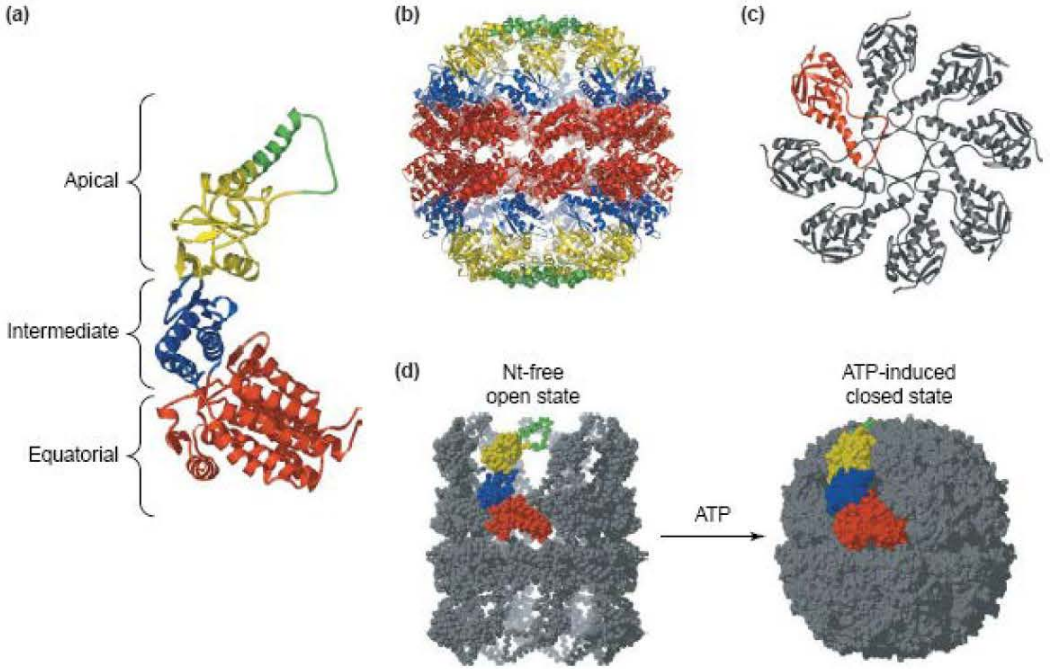


VRK2 & Chaperonin



The eukaryotic chaperonin TRiC

- Key components of the cellular chaperone machinery



- Chaperonin initially proposed to fold only actin and tubulin *(Cell,* 1992)

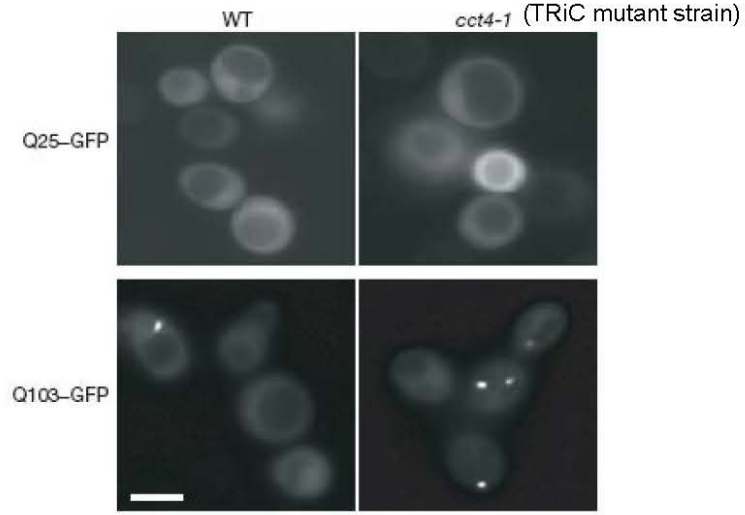
- Numerous non-cytoskeletal substrate proteins have been identified, including cyclin E, Cdc20 and the Von Hippel-Lindau tumor suppressor (VHL) *(Mol Cell,* 1999), *(Mol Cell,* 2001*), (Mol Cell Biol,* 1998*)*

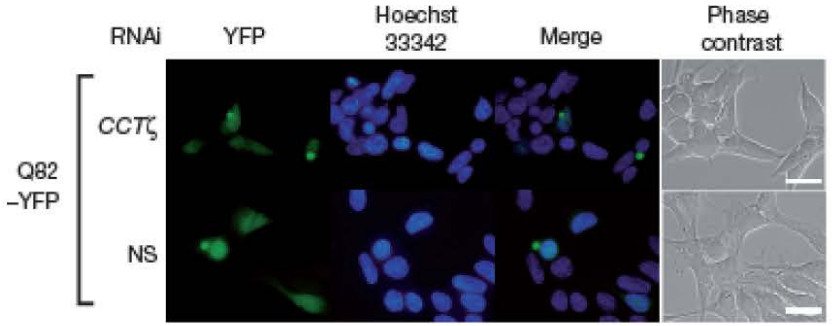
- Recently, chaperonin controls polyglutamin aggregation and toxicity *(Nat Cell Biol, 2006)*

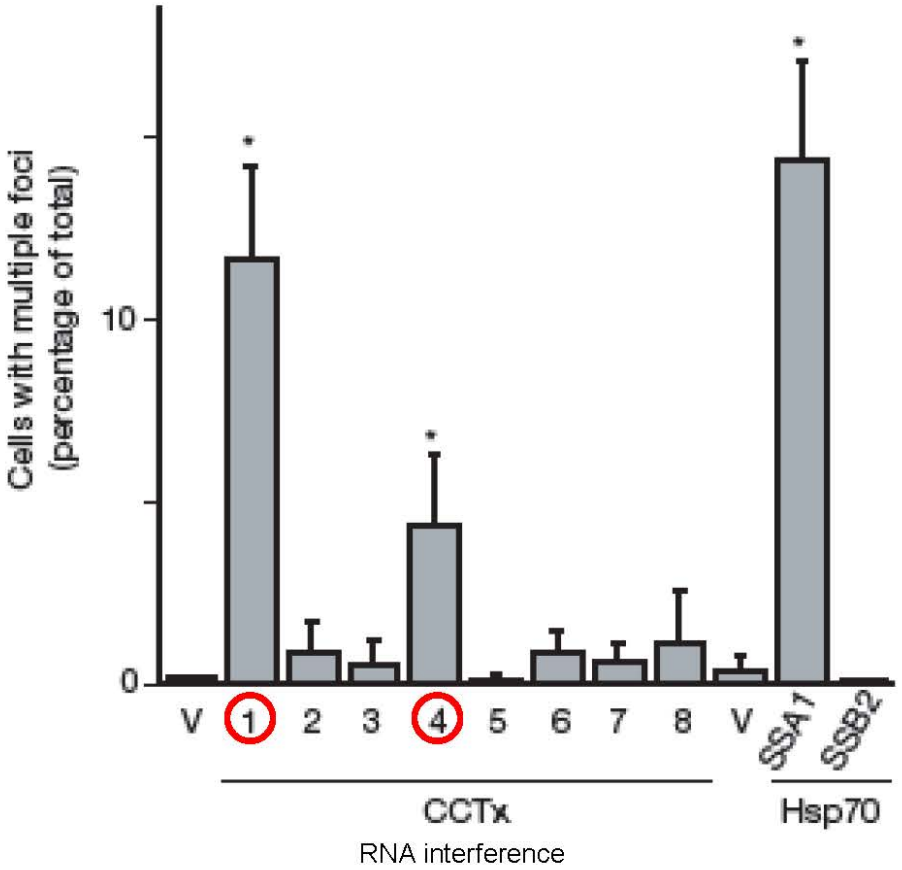
TRiC, TCP-1 Ring Complex
CCT, chaperonin containing TCP-1
TCP-1, tailless complex polypeptide 1

Chaperonin alleviates protein aggregation

Chaperonin TRiC control polyglutamine aggregates formation







(*Nat Cell Biol*, 2006)

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с населением Великобритании

Возраст начала	Ожид. Продолж-ть жизни	Средний возраст смерти
25-39	38(49)	71(82)
40-64	21(31)	72(83)
65+	5(9)	88(91)

L Ishihara, A Cheesbrough, C Brayne, A Schrag JNNP 2007;78:1304-1309

AAD(average age of death)괄호속 숫자는 정상인의 경우임.

Что мы можем сделать для пациентов с неврологическими заболеваниями?

Спасибо за ваше внимание