

KORE: son gelişmeler

Dr. Dilek İnce GÜNAL
Marmara Üniversitesi Tıp Fak.
Nöroloji AD.

Huntington Hastalığı (HH)

- OD, nörodejeneratif, hareket bozukluğu + kognitif etkilenim + psikiyatrik semptomlar
- “Huntingtin” proteinini kodlayan gende artmış (CAG) trinükleotid tekrarı
- Seçici nöronal kayıp: striatum ve serebral korteksin derin tabakaları

Semptomatoloji 1

- Semptomlar yavaş gelişir
- Başlangıç genellikle 35-50 yaşlar, ama...
- Progresif ve 15-20 yılda hastalar kaybediliyor
- Juvenil vakalarda ölüm 7-10 yılda

Semptomatoloji 2

1. Motor bulgular:

- Kore-koreateoz
- istemli hareket koordinasyonunun bozulması
- Juvenil HH:B, R, distoni ± epileptik nöbet, serebellar ataksi

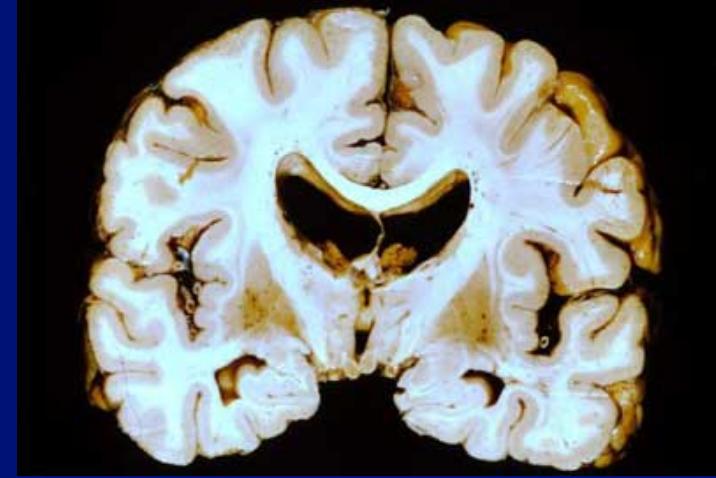
2. Kognitif bulgular:

- Subkortikal demans

3. Psikiyatrik bulgular:

- Depresyon
- Manik-depresif
- Kişilik değişiklikleri: irritabilite, apati, seksüel bozukluklar
- İntihar riski %5-10

Nöropatoloji

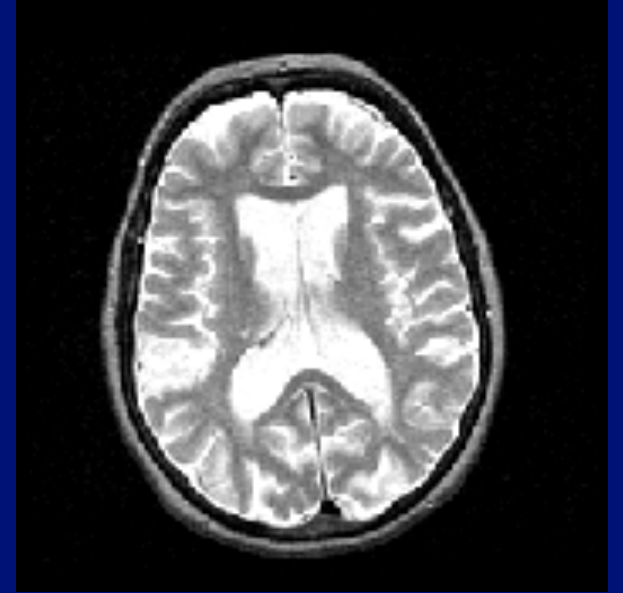


- Mutasyona en hassas yapı: striatum
- Kaudat n. da %57, putamende %30 alan kaybı (de la Monte 1988)
- ✓ Kortikal doku kaybı, özellikle tabaka III, V, VI büyük piramidal nöronlarda
- ✓ Talamus, SNr, STN' de nöronal kayıp
- ✓ Juvenil başlangıçlı vakalarda serebellar atrofi

Nöropatoloji

- Neostriatumda ilerleyici atrofi
- Kaudat atrofisi kuyruk>gövde>baş
- Hastalık ilerledikçe dejenerasyon kaudo rostral ilerler.
- Vonsattel ve ark: HH patolojik evreleme (gross-mikr)

Görüntüleme



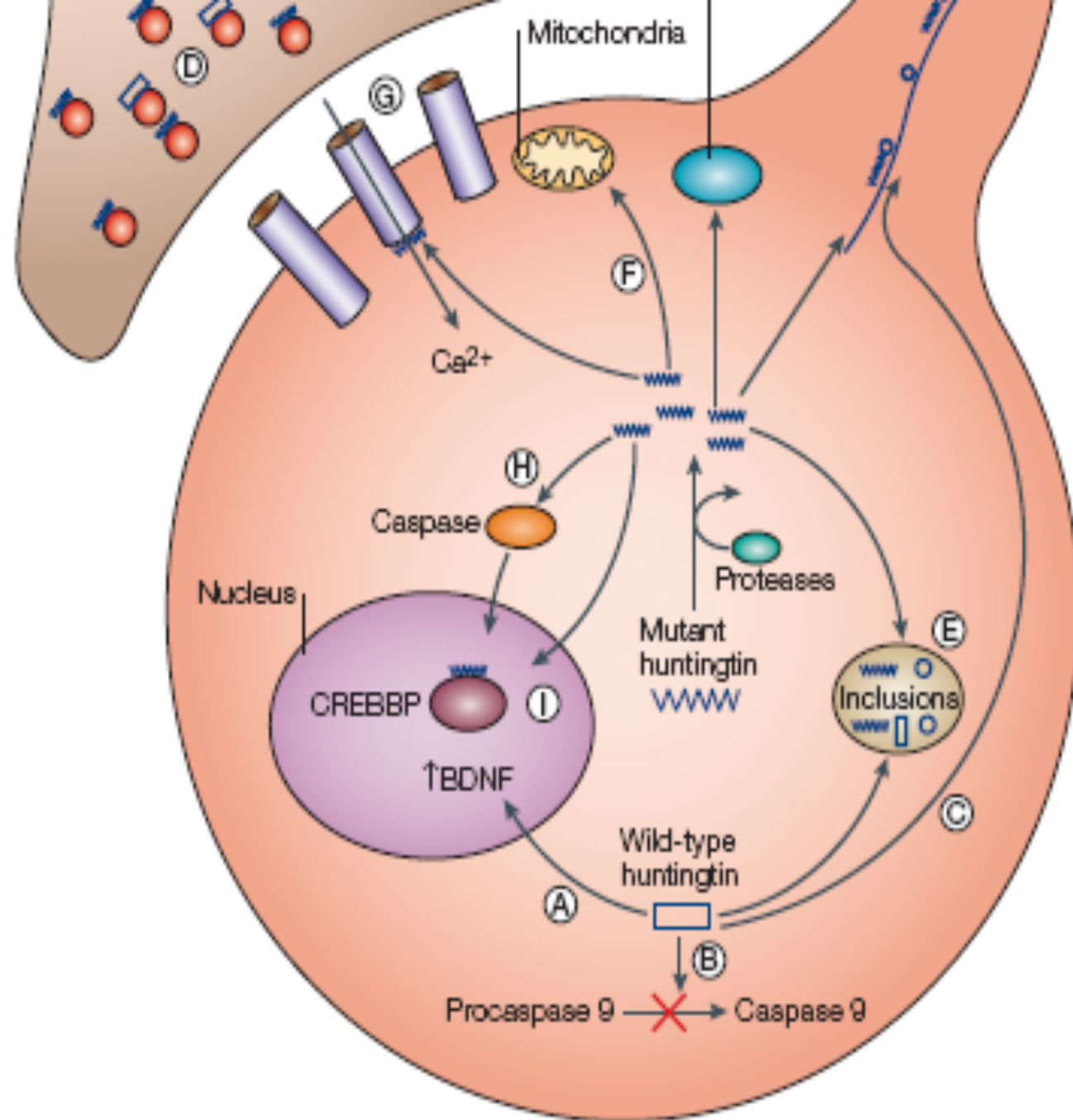
- Strüktürel MRI çalışmaları: striatal volüm kaybı klinik bulgulardan önce
- Fonksiyonel çalışmalar: presempt. vakalarda azalmış D1 ve D2 R bağlanma kapasitesi
- Erken dönemde frontal lob volümü korunmuş.

Genetik

- OD ve hastalık için tek mutasyona uğramış gen yeterli
- 1993 “Huntington’ s Disease Collaborative Research Group”
- Kromozom 4 (4p16.3)
- Kodlanan protein: Huntingtin
- Normal alleller < 28 , premutasyon <29-35, değişken penetrans <36-39
>40 tam penetrans

Normal Huntingtin' in (H) Fonksiyonu

- Sağlam H nöron sitoplazmasında bulunur ve vesikül membranları ve mikrotübüller ile ilişkilidir.
- Anti-apoptotik fonksiyonu vardır.
- Bir caspase substratıdır.
- Sağlıklı H' nin overekspresyonu pro-caspase-9 prosesini inhibe ederek hücreleri apoptotik uyarılara karşı korur.
- ✓ Sağlıklı H, farklı hücre gruplarında mutant H' nin toksik etkisine karşı koruyucudur.
- ✓ BDNF transkripsiyonunu arttırarak koruyucu etki



- Mutant H proteazlar tarafından parçalanarak farklı mekanizmalarla hücre hasarı oluşturur:
 1. Protein misfolding ve agregasyonu
 2. Caspase aktivasyonu ve apoptoz
 3. Mitokondrial disfonksiyon ve oksidatif stres
 4. Değişen nörotransmitter salınımı ve reseptör fonksiyonu
 5. Transkripsiyonel disregülasyon

1. Protein misfolding ve agregasyonu

- Poliglutamin bozukluklarının ortak özelliği
- Uzamış poliglutamin traktı mutasyona uğrayan proteine yeni 3-D yapı verir.
- Hasta dokuları ve hücre kültürlerinden öğrendiğimiz mutant proteinlerin “ubiquitin” ile konjuge olarak yıkıldıklarıdır.
- Bu yıkım hücre kapasitesini aştığında mutant proteinler birikerek **insoluble protein agregatlarını** oluşturacaklardır.

Protein misfolding ve agregasyonu

- Bu aşamada;
 1. Proteazom inhibisyonu agregasyonu arttıracak
 2. Şaperon proteinlerin ekspresyonunun artması agregat formasyonu ve toksisiteyi azaltacaktır.
 3. Hücre modellerinde GELDANAMİSİN kullanarak ısı-şoku yanıtlarının aktive olması agregat oluşumunu azaltmaktadır (Sittler 2001)

Protein misfolding ve agregasyonu

- Benzothiazoller (Heiser 2002) ve **Kongo Kırmızısı** (Smith 2001, Sanchez 2003) da poliglutamin agregasyonu üzerine etkili
- **Trehalose** (sakarid-poliglutamin interaks.) HH-farelerde korteks ve striatumda inklüzyonları azaltmış ve **DAVRANIŞ ÜZERİNE OLUMLU ETKİ**

Transglutaminazlar:

- Sistamin (Cystamine): kompetitif transglutaminaz inhibitörü

“Therapeutic effects of cystamine in a murine model of Huntington's disease.”

Dedeoglu A, Kubilus JK, Jeitner TM, Matson SA, Bogdanov M, Kowall NW, Matson WR, Cooper AJ, Ratan RR, Beal MF, Hersch SM, Ferrante RJ.

- R6/2 mice modelinde hastalık şiddetinde azalma survivalda uzama, ancak inklüzyonlarda azalma yok. Şaperon protein upregülasyonu veya caspase inhibisyonu ile etki?????????

2. Caspase aktivasyonu ve apoptoz

- In vivo ve in vitro çalışmalar nörodejeneratif hastalıklarda APOPTOZ var.
- PG proteinleri caspase lar için substrat oluşturarak toksisiteyi arttırırlar
 - Huntington disease: new insights on the role of huntingtin cleavage.

Wellington CL, Leavitt BR, Hayden MR. Kanada.

“These results suggest that caspase cleavage of huntingtin may be a crucial step in aggregate formation and neurotoxicity in HD.”

Caspase aktivasyonu ve apoptoz

- Minosiklin: caspase 1 ve 3 aktivasyonunu engeller

Chen M 2000, Wang X 2003(hayvan modelleri)

Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline.

- Bonelli RM, Hödl AK, Hofmann P, Kapfhammer HP. (Int Clin Psychopharmacol. 2004 Nov;19(6):337-42)

3. Oksidatif stres

- HH patogenezinin mitokondrial disfonksiyon önemli
- Azalmış Glukoz metabolizması, artmış laktat ve mitokondrial kompleks aktivitesinde bozulma
- Mitokondri fonksiyonu üzerine etkili ajanlar (hayvan modelleri):
 1. Ascorbate
 2. Creatine
 3. coenzyme Q10 + remacemide
 4. Alfa lipoic acid
 5. BN8245

Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial.

Verbessem P, Lemiere J, Eijnde BO, Swinnen S,
Vanhees L, Van Leemputte M, Hespel P, Dom R.

Neurology. 2003 Oct 14;61(7):925-30.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of creatine (Cr) supplementation (5 g/day) in Huntington's disease (HD).

METHODS: A 1-year double-blind placebo-controlled study was performed in 41 patients with HD (stage I through III).

RESULTS and CONCLUSION: One year of Cr intake, at a rate that can improve muscle functional capacity in healthy subjects and patients with neuromuscular disease (5 g/day), did not improve functional, neuromuscular, and cognitive status in patients with stage I to III HD.

HH ve CoQ10

360 mg/g N:18	Beyin laktat seviyesinde deęişiklik	Kortikal laktat ↓	Koroshetz 1997
600 mg/g N: 10	Güvenlilik, tolerabilite, etkinlik	600 mg güvenli ve etkin	Feigin 1996
600 mg/g X plasebo N: 347	etkinlik	∅	HSG 2001
1200, 2400, 3600 mg/g N: 20	Güvenlilik, tolerabilite ve CoQ seviyesi	Plazma seviyeleri 2400-3600mg/g plato	Hyson ve HSG 2005
2400 mg/g X plasebo N: 608	5 yıl	plan	Cudkowich

- CoQ10 tedavideki başarısı ? antioksidan etki dışında, ATP eksikliğini düzelteren elektron taşıma özelliği ile ilgili olabilir.
- Benzer yapısı olan İDEBENON (Ranen 1996) 1 yıl plasebo kontrollü-çift kör çalışmada fonksiyonel ve nörolojik değerlendirmelerde fark yaratmamış.
- Yüksek doz ve coQ10 ile kombinasyon ?
(Di Prospero 2007)

4. Eksitotoksisite ve Nörotansmisyon

- Mutant Huntingtin reseptör agonistlerine hücre hassasiyetini arttırıyor, hücrelerin yüksek miktarda NT ile karşılaşması ve reseptör duyarlılığındaki değişimler fare HH modelinde gösterildi (Cha 1994)

Glutamate ve NMDA R' leri:

- Amantadine: minimal semptomatik fayda (2002-2003)
- Ketamin ve baklofen: kısıtlı başarı
- Lamotrigine: progresyona etkisiz (Kremer 1999)
- Riluzole: etkisiz (Seppi 2001)

NMDA R' leri fizyolojik, kinetik ve subunit kompozisyonları açısından kompleks yapıya sahipler

- Çalışılan ajanın artmış aktivasyonu bloke ederken sağlıklı normal fonksiyonu da koruyor olması gerekli
- Memantin: düşük R affinitesi ile sadece açık olan kanallara bağlanıp yüksek etkinlik ve az yan etki profili sağlayabilmesi gerekir.
 - **The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease.** Beister A ve ark, (J Neural Transm Suppl. 2004;(68):117-22.)
- 2 yıl- 27 HH, doz: 30 mg/g
- Hastalık progresyonunu yavaşlatma

A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease

Parkinsonism and Related Disorders 13 (2007) 453–454

UHDRS Ratings for 9 patients (Initial/Final)

Patient	Motor total (Chorea)	Cognitive	Behavioral	Functional	Independence
1	41(13)/35(3)	117/80	4/20	17/14	60/70
2	49(5)/45(3)	R/45	27/17	1/1	50/50
3	67(9)/52(10)	C/C	9/19	18/6	50/50
4	31(10)/21(5)	205/203	6/N	20/N	90/N
5	45(17)/24(2)	135/167	18/33	19/14	70/70
6	46(22) /48(12)	C/R	19/34	39/1	50/50
7	98(17)/73(4)	C/C	23/28	1/2	50/50
8	36(9)/25(5)	64/C	21/19	15/11	70/60
9	31(2)/28(0)	163/141	21/9	15/18	90/100

“Based

on our results, however, we do feel that larger controlled trials are justified to assess the value of memantine for both symptomatic treatment and disease modification in HD.”

William G. Ondo ve ark

5. Trofik destek, transplantasyon ve selektif inaktivasyon

- **Nörotrofik faktörler** hücrenin büyüme ve gelişmesine katkıda bulunurlar ve nöroproteksiyon intrinsik mekanizmaları tarafından uyarılırlar.
- Transgenik HH modellerinde; NGF, CNTF, GDNF ve **BDNF** çalışılmıştır.
- BDNF üretimi huntingtin tarafından regüle edilir ve HH' de azalmıştır.

Trofik destek, transplantasyon ve selektif inaktivasyon

- **Hücre transplantasyonu:** trofik destek, nöronal döngünün restorasyonu ve sonuçta fonksiyonel düzelme mantığı taşır.
 1. Fetal striatal graftlama (transgenik model): çelişkili sonuçlar
 2. Kök hücre graftlama (otolog kemik iliği ve umb kord) hayvan çalışmalarında etkin

Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study

Anne-Catherine Bachoud-Lévi, Véronique Gaura, Pierre Brugières, Jean-Pascal Lefaucheur, Marie-Françoise Boissé, Patrick Maison, Sophie Baudic, Maria-Joao Ribeiro, Catherine Bourdet, Philippe Remy, Pierre Cesaro, Philippe Hantraye, Marc Peschanski

Lancet Neurol 2006; 5: 303-09

- Metod: bilateral emb transplantı olan 5 HH vakası
Vaka 4 kaybedilmiş (4. Yılda), diğer hastaların izlem süresi 6 yıl
Vaka 4 ve 5 için pilot çalışmadan iki yıllık izlemde klinik faydalanım olmadığını öğrendik.
Diğer 3 vakada; motor ve kognitif stabilizasyon veya düzelme
Graftlanmış striatada ve frontal ve prefrontal kortekste artmış aktivite

Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study

Anne-Catherine Bachoud-Lévi, Véronique Gaura, Pierre Brugières, Jean-Pascal Lefaucheur, Marie-Françoise Boissé, Patrick Maison, Sophie Baudic, Maria-Joao Ribeiro, Catherine Bourdet, Philippe Remy, Pierre Cesaro, Philippe Hantraye, Marc Peschanski

Patients	Cognition		MDRS score				UHDRS motor score			
	4 years	6 years	Preop	2 years	4 years	6 years	Preop	2 years	4 years	6 years
1	11	9	130	140	130	138	52	47	34	53
2	11	10	138	138	134	127	46	52	57	77
3	10	10	141	135	128	129	20	25	39	68
4	1	..	113	93	53	..	91	77	88	..
5	2	2	137	122	48	25	29	47	79	91

ing scale; Cod=number of CAG repeats in the larger allele of the huntingtin gene. Preoperative values were recorded just before the first graft session; first graft. *Duration of the disease at 6 years post-graft, apart from patient 4 who was assessed for the last time at 4 years post-graft. †Total daily life activities at the moment of testing and was corrected later when the patient became again motivated showing his real capacities.

motor parameters at different time points

Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study

Anne-Catherine Bachoud-Lévi, Véronique Gaura, Pierre Brugières, Jean-Pascal Lefaucheur, Marie-Françoise Boissé, Patrick Maison, Sophie Baudic, Maria-Joao Ribeiro, Catherine Bourdet, Philippe Remy, Pierre Cesaro, Philippe Hantraye, Marc Peschanski

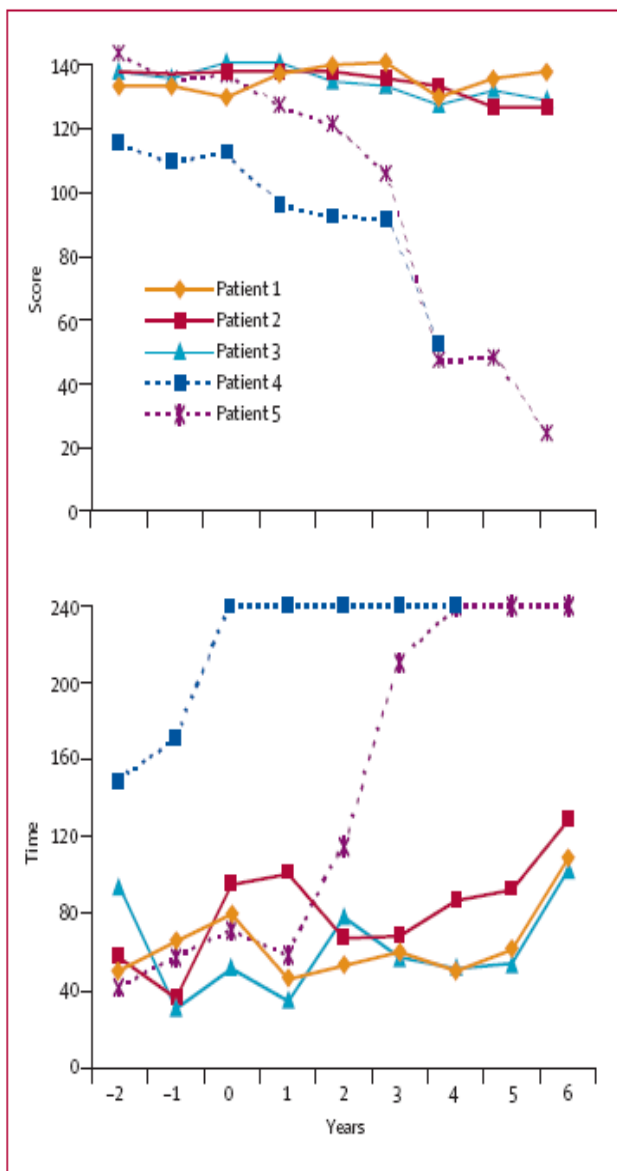
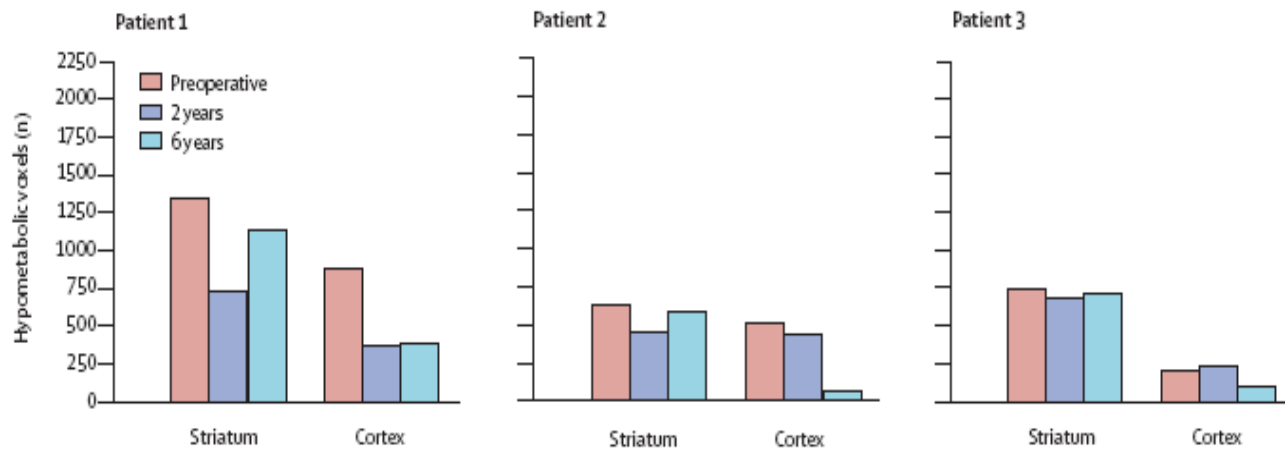


Figure 2: Individual variations over time in the Mattis dementia rating scale (top) and in the trail making test A (bottom)

Patient	Preoperative	2 years	6 years
1	3.64	6.18	4.95
2	2.88	3.71	2.50
3	4.36	4.68	2.63
4	3.44	2.56	2.42
5	4.52	2.80	2.43

Absolute cerebral metabolism of glucose rates (mg/100 g tissue/min) in the whole striatum of the five patients before and 2 years and 6 years after the graft.

Table 3: Absolute glucose metabolic rates in the striatum



Positron emission tomography after fetal transplantation in Huntington's disease.

Furtado S, Sossi V, Hauser RA, Samii A,
Schulzer M, Murphy CB, Freeman TB, Stoessl AJ.
2005

- 7 vaka, 2 yıllık PET takip çalışması
- İntrastriatal fetal transplantasyon
- Graft viabilitesi ve hastalık progresyonu üzerine etkisi kayboluyor.

Trofik destek, transplantasyon ve selektif inaktivasyon

- **Hasta genin inaktivasyonu:** Adeno-associated virus (AAV) motor ve nöropatolojik bulguların düzeltilmesi (Harper 2005)
- Trofik destek, transplantasyon ve RNAi çalışmaları henüz başlangıç aşamasında ve teknik problemler çözümlenmeden klinik uygulamalar zor!!

- SET-HD: Systematic Evaluation of Treatments of Huntington's Disease
- Çok farklı modeller ve etkinliği gösterilen farklı aday ajanlar var.

SET-HD

- **TREND-HD**: Ethyl- EPA (Miraxion) hafif-orta şiddetteki vakalar
- **PHEND-HD**: fenilbutirat (histon diasetilaz inh) açık uçlu takip ile beraber
- **CoQ10'** nun HH ve sağlıklılarda güvenlik ve tolerabilitesi
- **DIMOND**: faz 1-2A, açık uçlu DIMEBON (antikolinesteraz, anti NMDA, Ca kanal blok, beta amiloid toksik etkilerini inhibe etme)
- **DOMINO**: Minosiklin (pilot çalışma)

Semptom tedavisi:

1. Kore

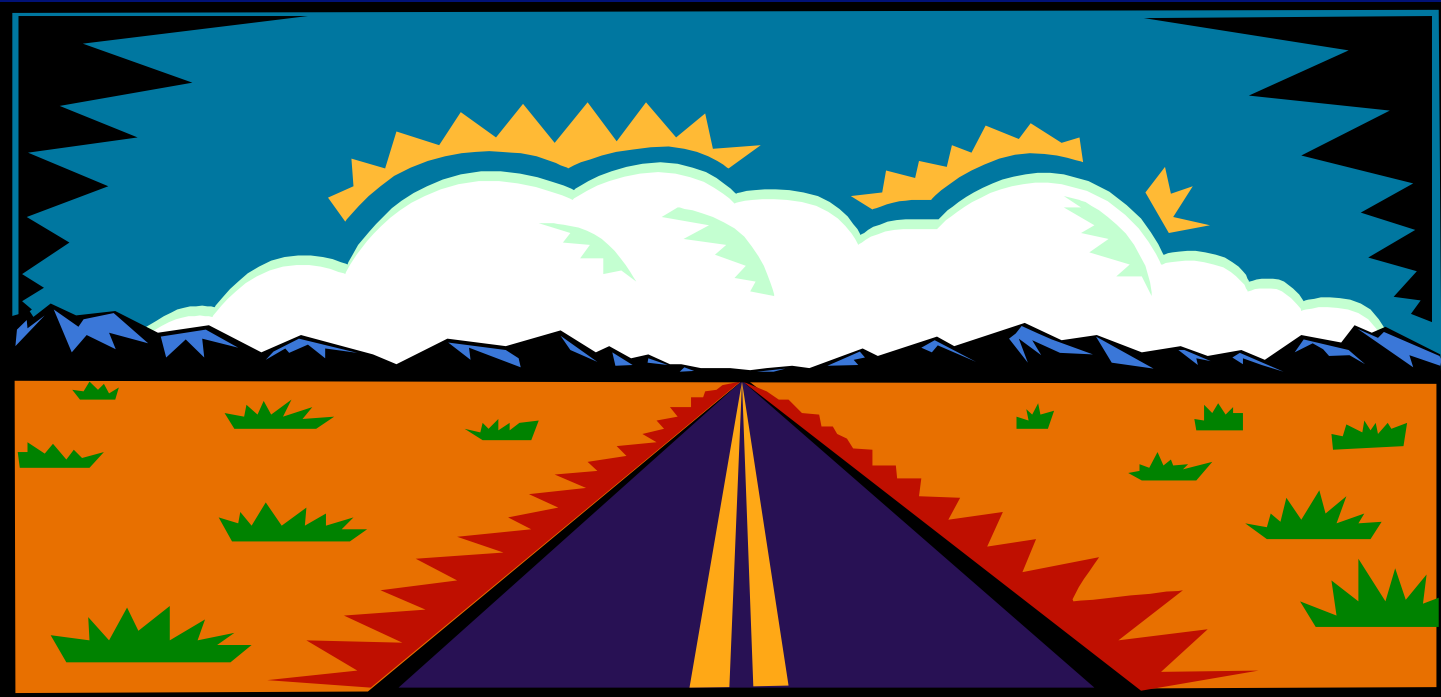
(etkinliği olası) haloperidol/flufenazin >
olanzapin

(araştırma aşamasında) amantadin / riluzol /
tetrabenazin

2. Rijidite: L-dopa, promipeksol

3. Depresyon: Amitriptilin, mirtazapin

4. Davranışsal semp: olanzapin, haloperidol,
buspiron



Huntington disease-like 2 (HDL2)

- CAG/CTG ekspansiyonu > 40
- Junctophilin-3 kodlayan exon üzerinde
- 1/50 vakada
- Fenotip: 4. dekatta başlayan istemsiz hareketler, psikiyatrik semptomlar, kilo kaybı ve demans (20 yılda ölüm)
- Nöroakantositozu düşündürebiliyor.

Familial Prion Hastalığı (HDL1)

- HH kliniği olan ailelerden bazılarında CAG tekrarı saptanmadı.
- Bir pedigride 20p12 prion protein (PrP) kodlayan gende 8 ekstra oktapeptid tekrarı gösterildi (Moore 2001)

Otozomal Resesif Huntington Benzeri Bozukluk (HDL3)

- Juvenil HH' ni andırır fenotipte
- 3-4 yaşlarında piramidal - ekstrapiramidal bulgular, nöbet, mutizm ve kognitif yıkım
- MRI: progresif frontal kortikal atrofi, bilateral kaudat atrofisi
- 7 cM bölgesi 4p15.3

Familial Diskinezi ve Fasial Myokimi (FDFM)

- Erken çocukluk ve ergenlikte başlar
- Koreiform hareketler + perioral, periorbital myokimi
- Erken dönemde paroksizmal ve 3. dekatta sürekli
- Entellektüel yıkım yok, yaş ilerleyince azalabilir