

Patologija FTD in ALS, povezana s C9orf72 mutacijo, se opredeli s p62-pozitivnimi in TDP-43-negativnimi citoplazemskimi in intranuklearnimi vključki v malih možganih in hipokampusu

Acta Neuropathol

DOI 10.1007/s00401-011-0911-2

ORIGINAL PAPER

p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of *C9orf72*-linked FTLN and MND/ALS

Safa Al-Sarraj · Andrew King · Claire Troakes · Bradley Smith · Satomi Maekawa · Istvan Bodi · Boris Rogelj · Ammar Al-Chalabi · Tibor Hortobágyi · Christopher E. Shaw

Received: 1 November 2011 / Revised: 9 November 2011 / Accepted: 10 November 2011

© Springer-Verlag 2011

Kaj je amiotrofična lateralna skleroza?

(oz. bolezen motoričnih nevronov, Lou Gehrigova ali Charcotova bolezen)

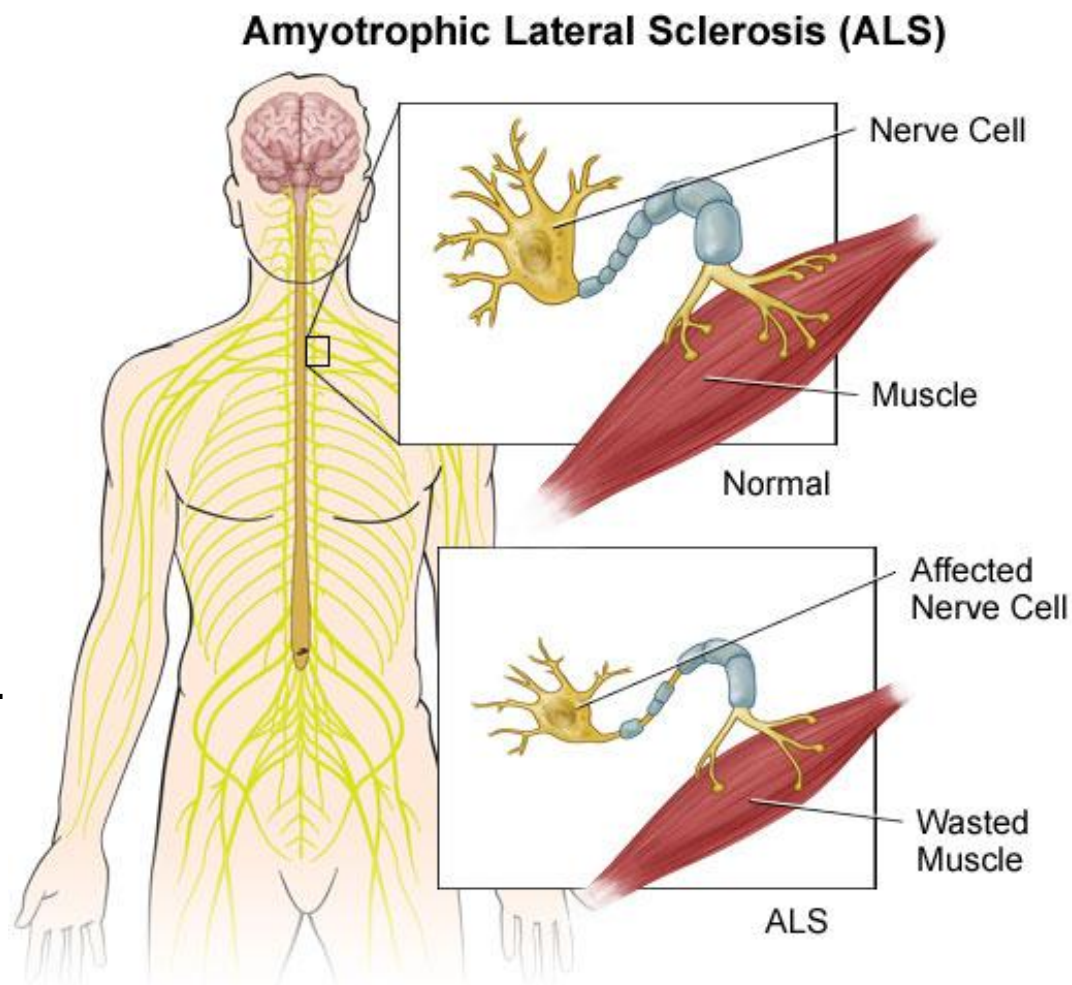
Degeneracija (propadanje) motoričnih nevronov, ki vodi do mišične atrofije.

Progresivna paraliza – bolniki ne morejo hoditi, govoriti, jesti,...

Ohranejena so čutila, zavedanje, gibanje oči, zadrževanje blata in vode...

Bolezen je zaenkrat neozdravljiva.

Smrt nastopi po dveh/treh letih.



Frontotemporalna demenca

Bolezen z opazno atrofijo frontalnega in temporalnega korteksa, kar vodi do izgube osebnosti in zavedanja.

FTD predstavlja 3-20 % vseh demenc.

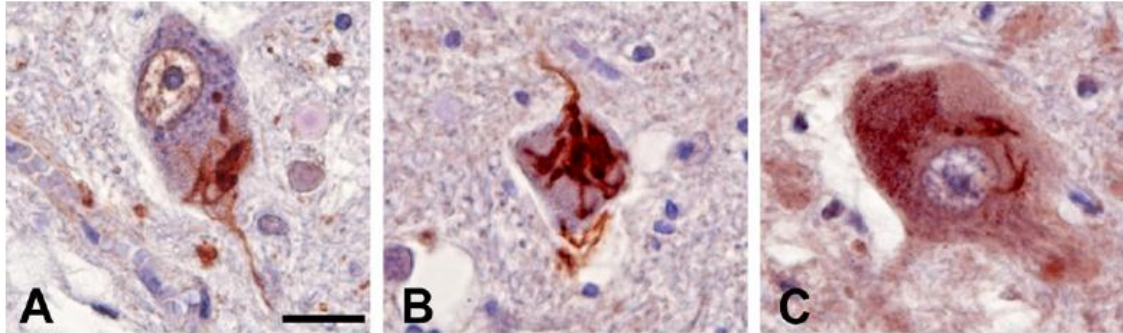
Pogost vzrok za demenco pri mlajši populaciji!

Veliko socijalno breme za družbo, ker pacienti potrebujejo oskrbo in zaradi visokih stroškov zdravljenja.



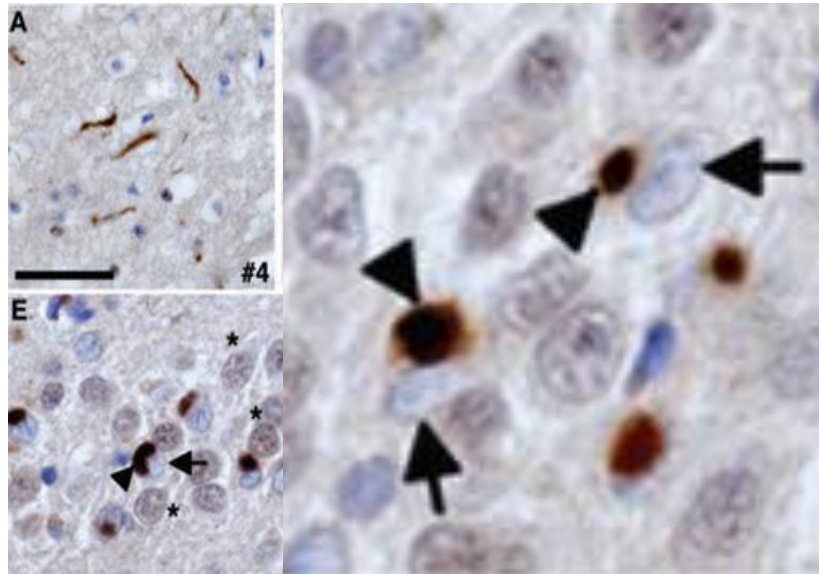
Klinične, patološke in genetske raziskave kažejo na prekrivanje med ALS in FTD!

Zakaj nevroni degenerirajo?



V 95% primerov ALS se protein TDP-43 akumulira v citoplazmi motoričnega nevrona.

TDP-43 je običajno v jedru celice, kjer sodeluje pri procesiranju prepisov z genov.



TDP-43 se tudi kopiči v nevronih možganske skorje pri 60% pacientov s FTD.

TDP-43 pozitivnim ALS in FTD pravimo **proteinopatije TDP-43**.

Bolezen nastaja zaradi **toksičnosti agregatov v citoplazmi** ali **izgube funkcije v jedru**.

Trije glavni akterji

TDP-43

- Agregira pri ALS in FTD. Identificiran v ubikvitin in p62 pozitivnih nevronskih inkluzijah. (Neumann, *Science* 2006)
- Mutacije povezane z ALS (Sreedharan, *Science* 2008)
- RNA vezavni protein, ki sodeluje pri sintezi in procesiranju RNA (Tollervey/Curk/Rogelj, *Nature Neurosci* 2011)

p62 (Sequestome-1)

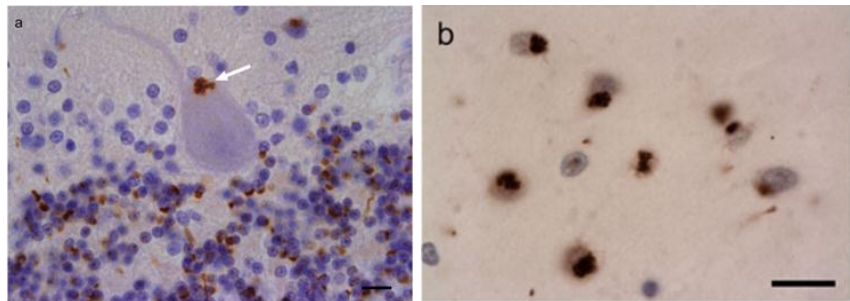
- Adapterski protein, ki veže ubikvitin.
- Uravnava celično signaliziranje ter transport, agregacijo in degradacijo proteinov.
- Veže se na znotraj celične inkluzije agregiranih proteinov, povezanih z različnimi nevrodegeneracijami (tau, alpha-sinuklein, TDP-43).

C9orf72

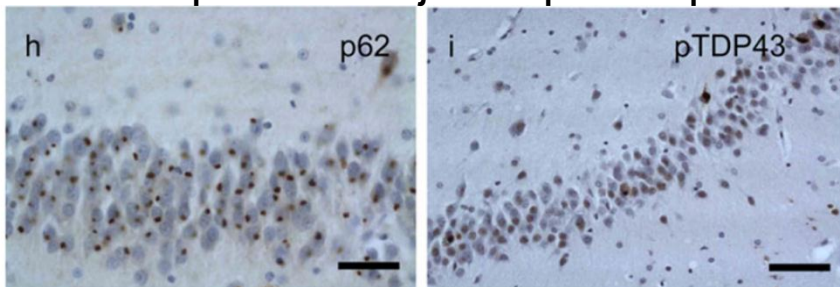
- Nova mutacija, povezana s proteinopatijami TDP-43 (de Jesus Hernandez in Renton, *Neuron* 2011)
- V prvem intronu gena se bistveno podaljša ponavljajoče se zaporedje šestih nukleotidov GGGGCC. Normalno povprečno število ponovitev ~ 2, pri bolezni >1000.
- Vloga proteina C9orf72 še ni znana.
- Možno je, da prihaja do **toksičnosti RNA** prepisa GGGGCC zaporedja.

Patološko atipična skupina ALS in FTLD

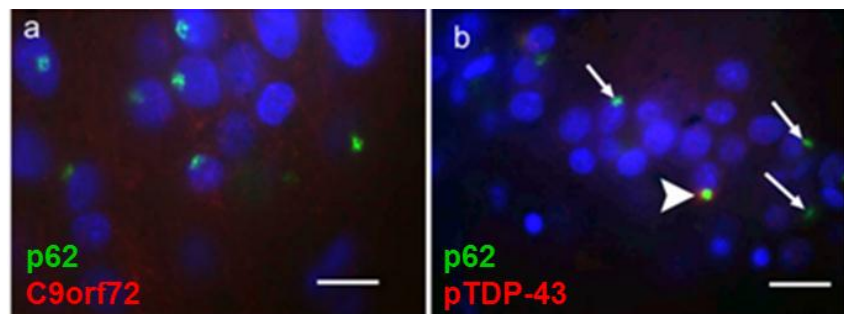
Številne p62 inkluzije v malih možganih



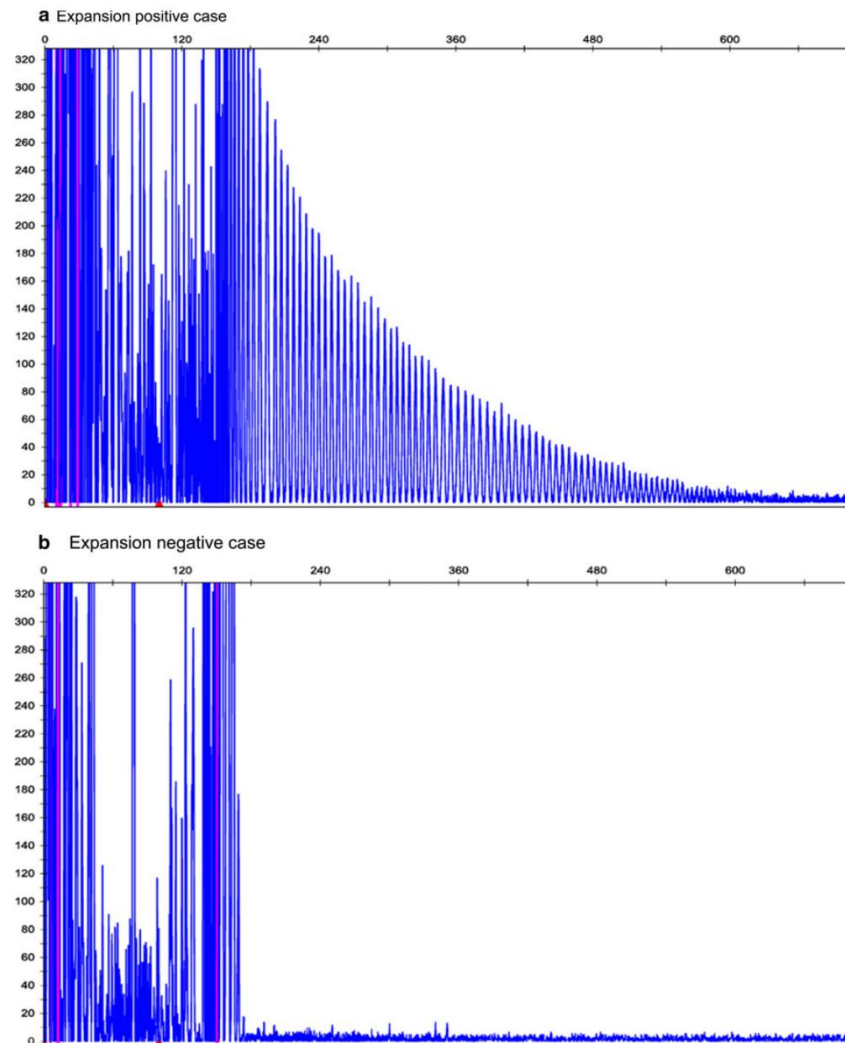
Številne p62 inkluzije v hipokampusu



Slaba kolokalizacija s pTDP-43 in C9orf72



Skupina vsebuje C9orf72 mutacijo



Na kaj se veže p62? Kakšna je povezava s C9orf72 mutacijo?