



# Neuropatológia

## **Neurodegeneratív betegségek**

Reiniger Lilla

*Semmelweis Egyetem*

*I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet*

*Budapest*

# **Primer neurodegeneratív betegségek**

- **Funkcionálisan összekapcsolt idegsejt csoportok pusztulásával járó betegségek (szelektív neuronális vulnerabilitás)**
- **Gyakran – betegségre jellegzetes – kóros fehérjék halmozódnak fel**
- **Tünetek az érintett agyi régióktól függően**
  - **Dementia/kognitív hanyatlás (corticalis neuronok, hippocampus)**
  - **Mozgászavarok: hipo- vagy hiperkinetikus (basalis ganglionok neuronjai)**
  - **Ataxia (cerebellum)**
  - **Gyengeség (motoneuronok)**
  - **Kevert**

# **Primer neurodegeneratív betegségek – kóros fehérjék**

- **Fiziológiásan megtalálható fehérje  
konformációja megváltozik**
- **A fehérje metabolizmus egyensúlya felborul**
- **A (kóros konformációjú) fehérje aggregálódik  
és intra-, ill. extracellulárisan lerakódik**
- **Pl: Tau, alpha-synuclein, beta-amyloid, TDP-43,  
FUS, prion**

Protein deposition

Extracellular

Intracellular

A-beta

PrP

Tau

a-Synuclein

TDP-43

Polyglutamine

FUS

Plaques

Deposition in Vessels

Amyloid

Non-amyloid

AD

CAA

CJD

sFI

Codon 129 in *PRNP*  
Western blotting of PrP-Res

Molecular subtyping

Glial  
Cytoplasmic  
Neuronal

4R

3R

3R + 4R

64, 68 kDa

60, 64 kDa

60, 64, 68 kDa

- AGD
- CBD
- PSP
- Rare tauopathies\*

· FTLD with Pick bodies

· AD  
· NFT dementia

Glial

Neuronal

Cytoplasmic

Nuclear

LBD

PD

MSA

Anatomical and/or biochemical difference

Neuronal intranuclear inclusions

HD

SCAs

DRPLA

Other

Glial

Neuronal

FTLD-FUS

BIBD

NIFID

Glial

Neuronal

Cytoplasmic

Nuclear

Neuritic

Anatomical distribution and predominance of patterns

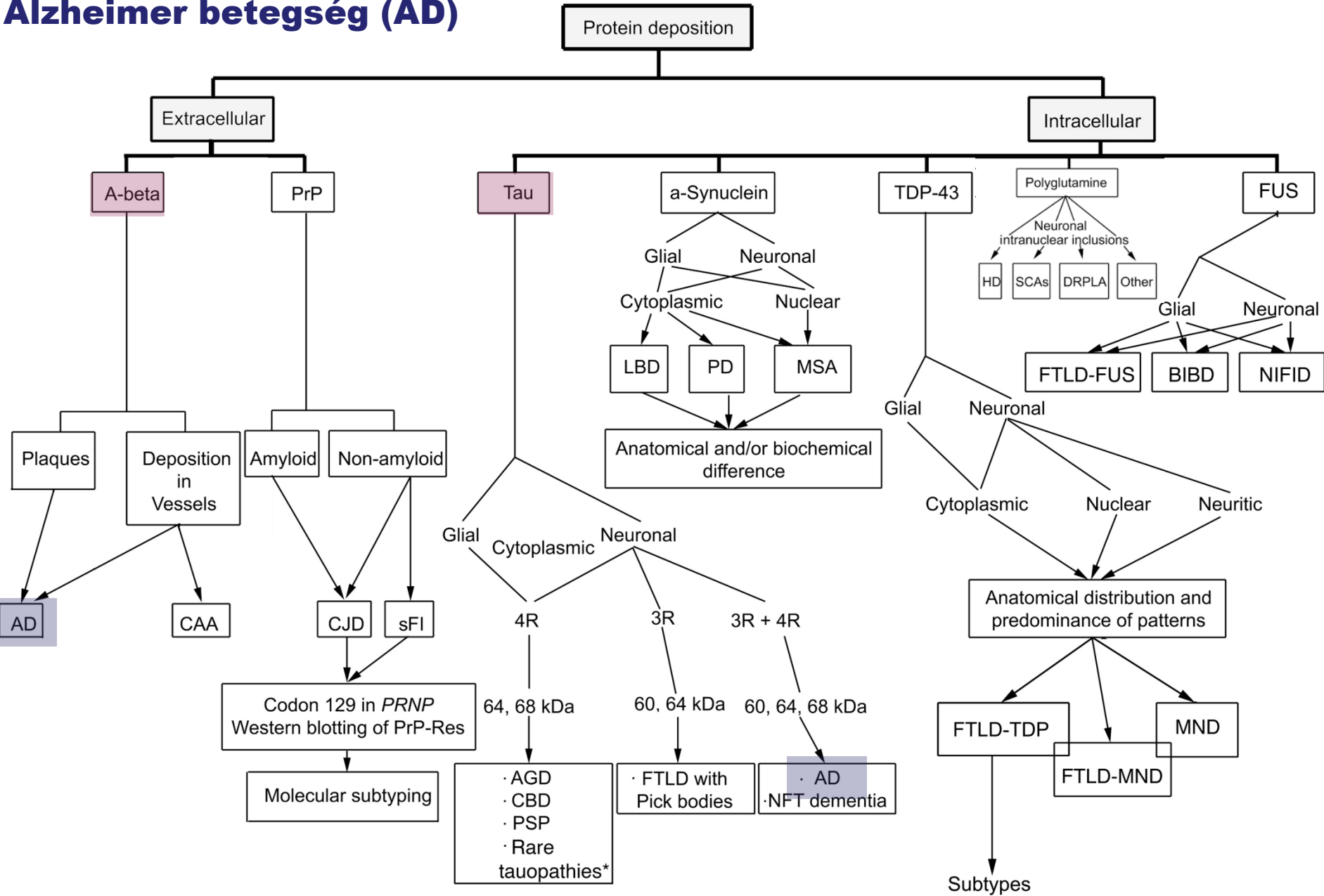
FTLD-TDP

FTLD-MND

MND

Subtypes

# Alzheimer betegség (AD)



# Alzheimer betegség (AD)

- **Prevalencia (gyakoriság)**

**60-64 év: 1%**

**85 év: 50%**

- **Incidencia (új esetek száma) növekszik a korral**

**70-80 év között: 1-2 eset/100 fő/év**

**80 év felett: 2-8 eset/100 fő/év**

- **Kórlefordítás átlagosan 7 év (2-18)**

# **Alzheimer betegség (AD)**

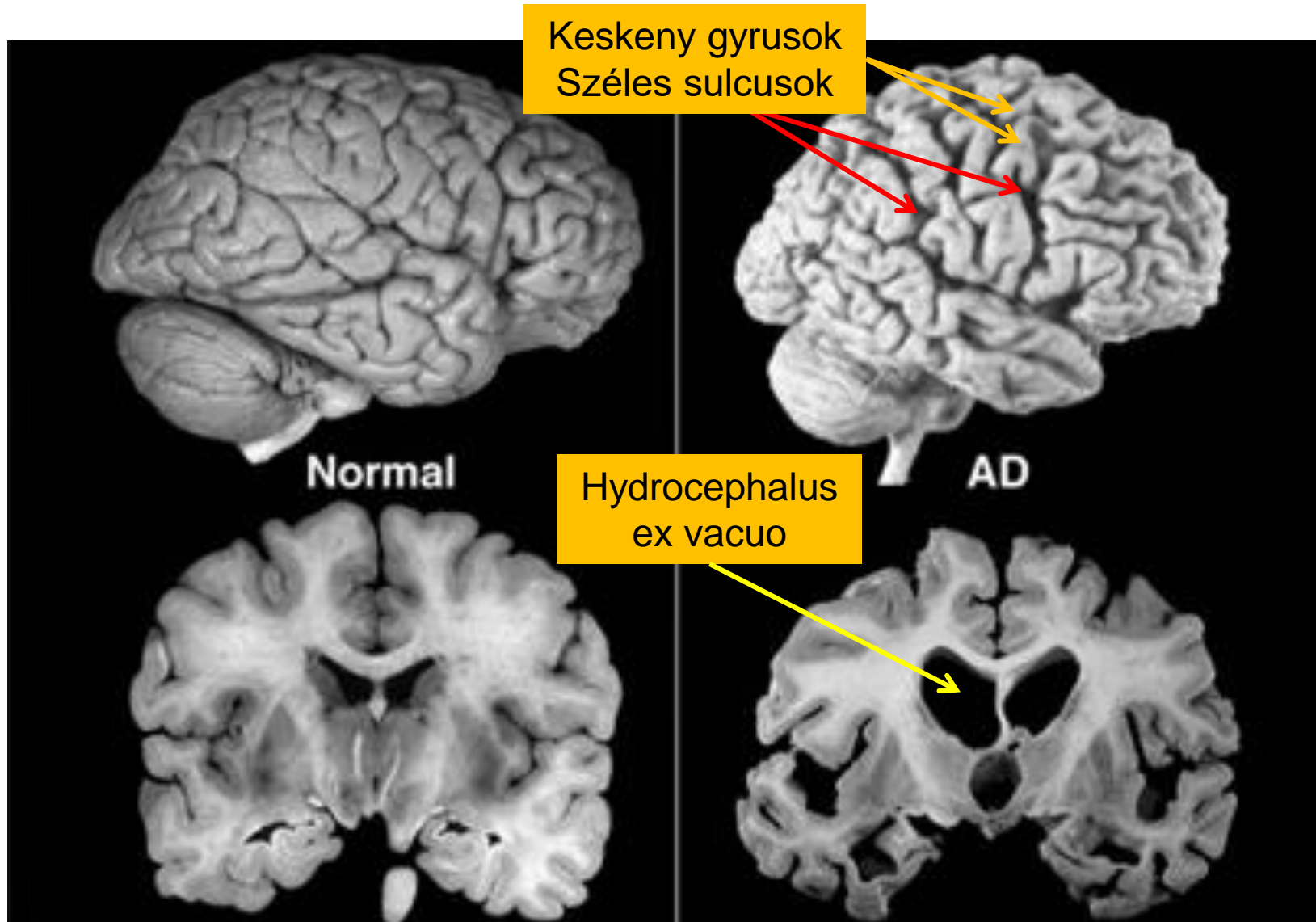
- **Eleinte memória zavar és kognitív zavarok**  
(pl: elvesznek, új helyzetekkel nem tudnak megbírkózni, nem tudnak felöltözni stb.)
- **Később szótalálási nehézség, pszichiátriai és viselkedés zavarok, inkontinencia, akaratlagos mozgások tervezési zavara**
- **Végül súlyos kognitív hanyatlás, mozgás-képtelenség, némaság**

# Alzheimer betegség (AD)

- **Sporadikus (90-95%) – „late onset”**
  - Számos genetikai és környezeti faktor hatása együttesen érvényesül
- **Familiáris (5-10%) – „early onset”**
  - Jelentős családi halmozódás (AuD öröklődés)
  - Presenilin-1 és -2 ( $\gamma$ -secretase komponens kódol), ill. amyloid precursor protein mutációk
  - <60 év

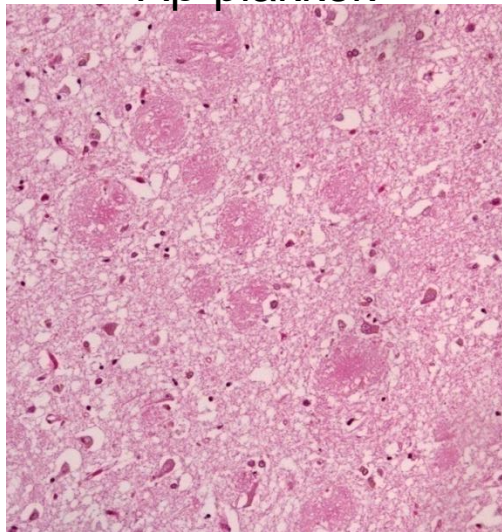


# AD makro-morfológia: Atrófia

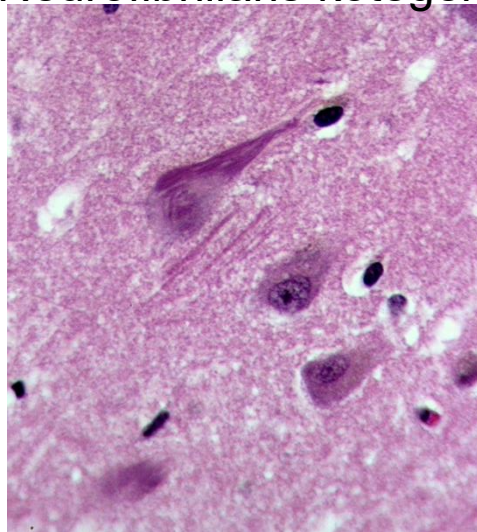


# AD mikro-morfológia: Amyloid plakkok és Neurofibrilláris kötegek

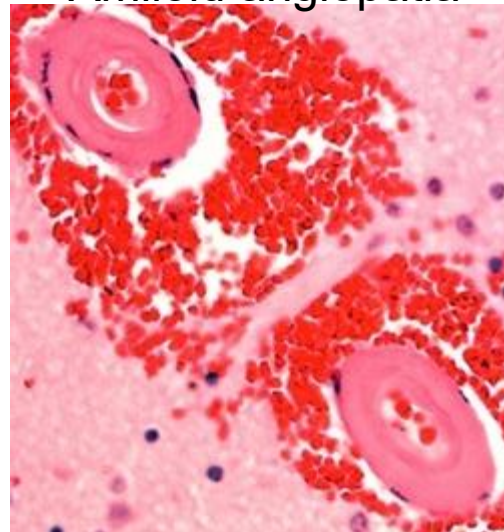
A $\beta$ -plakkok



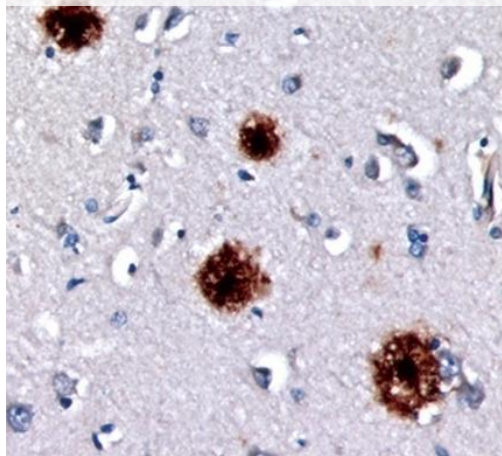
Neurofibrilláris kötegek



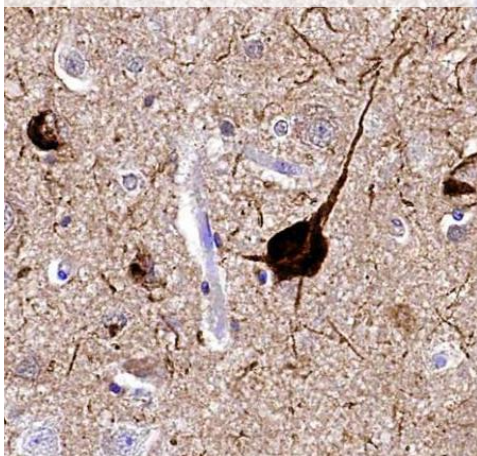
Amiloid angiopátia



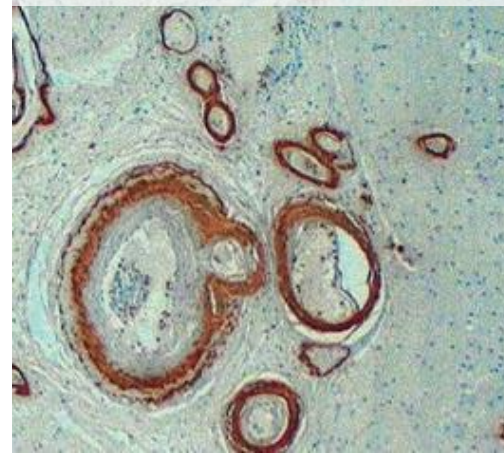
$\beta$ -amiloid



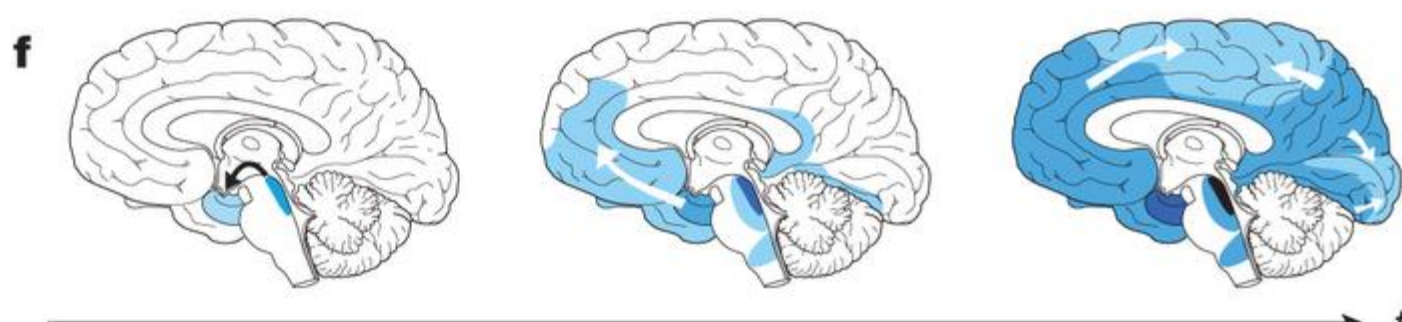
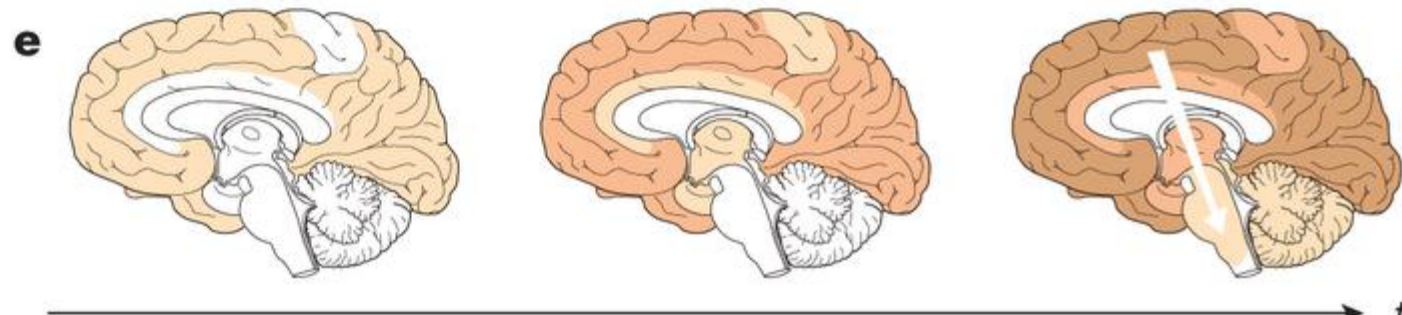
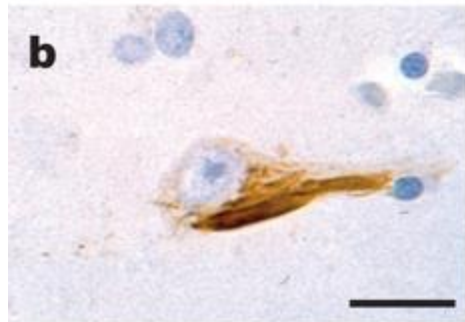
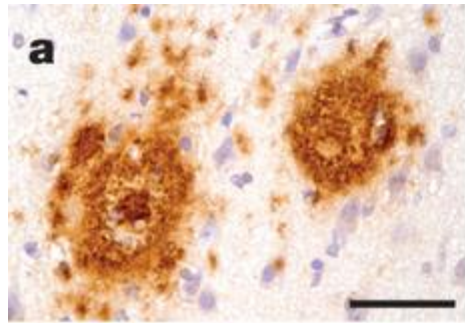
Hyperfoszforilált Tau



$\beta$ -amiloid

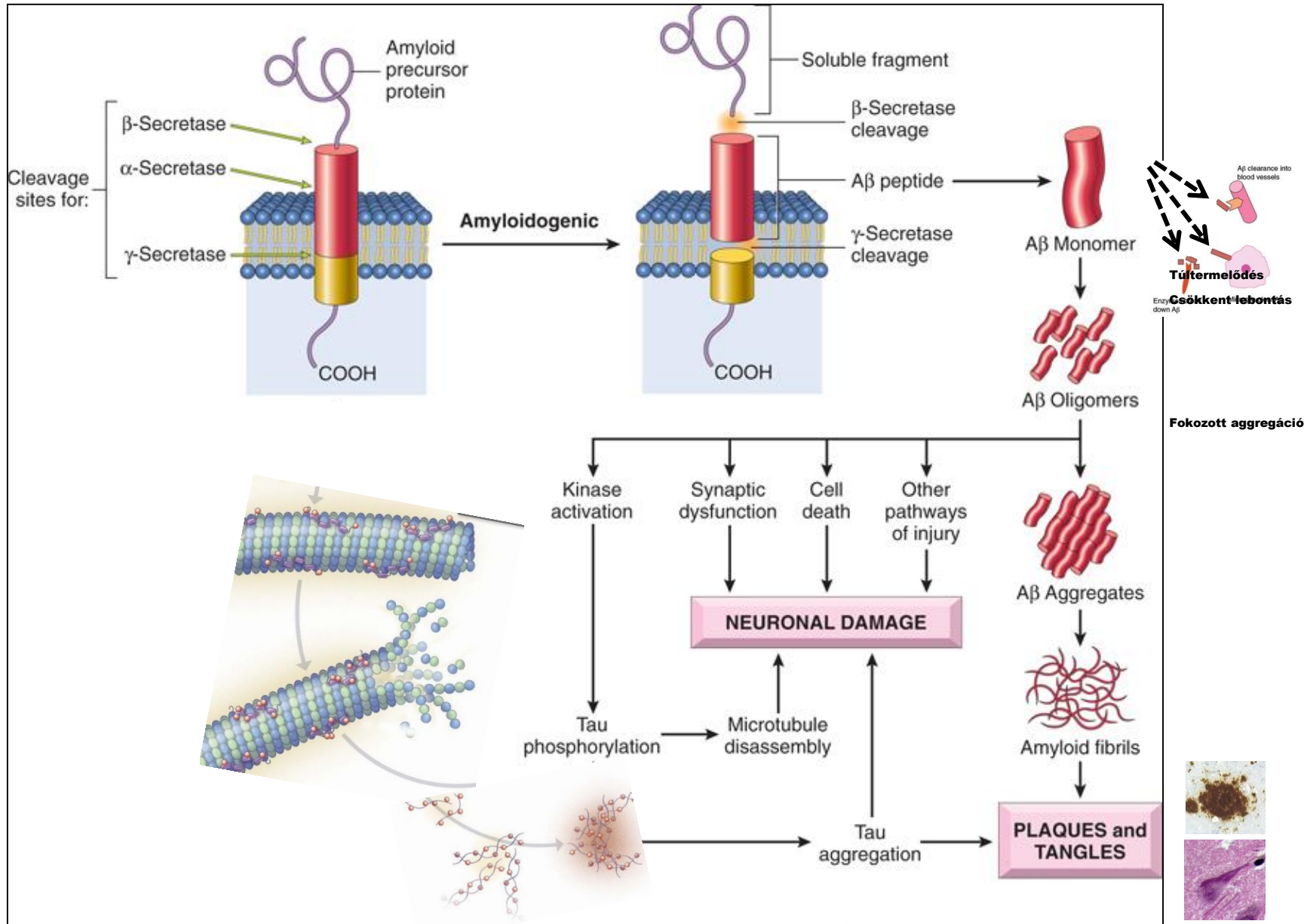


# Az amiloid-beta plakkok és neurofibrilláris kötegek jellegzetes módon halmozódnak fel az agyban a betegség előrehaladtával

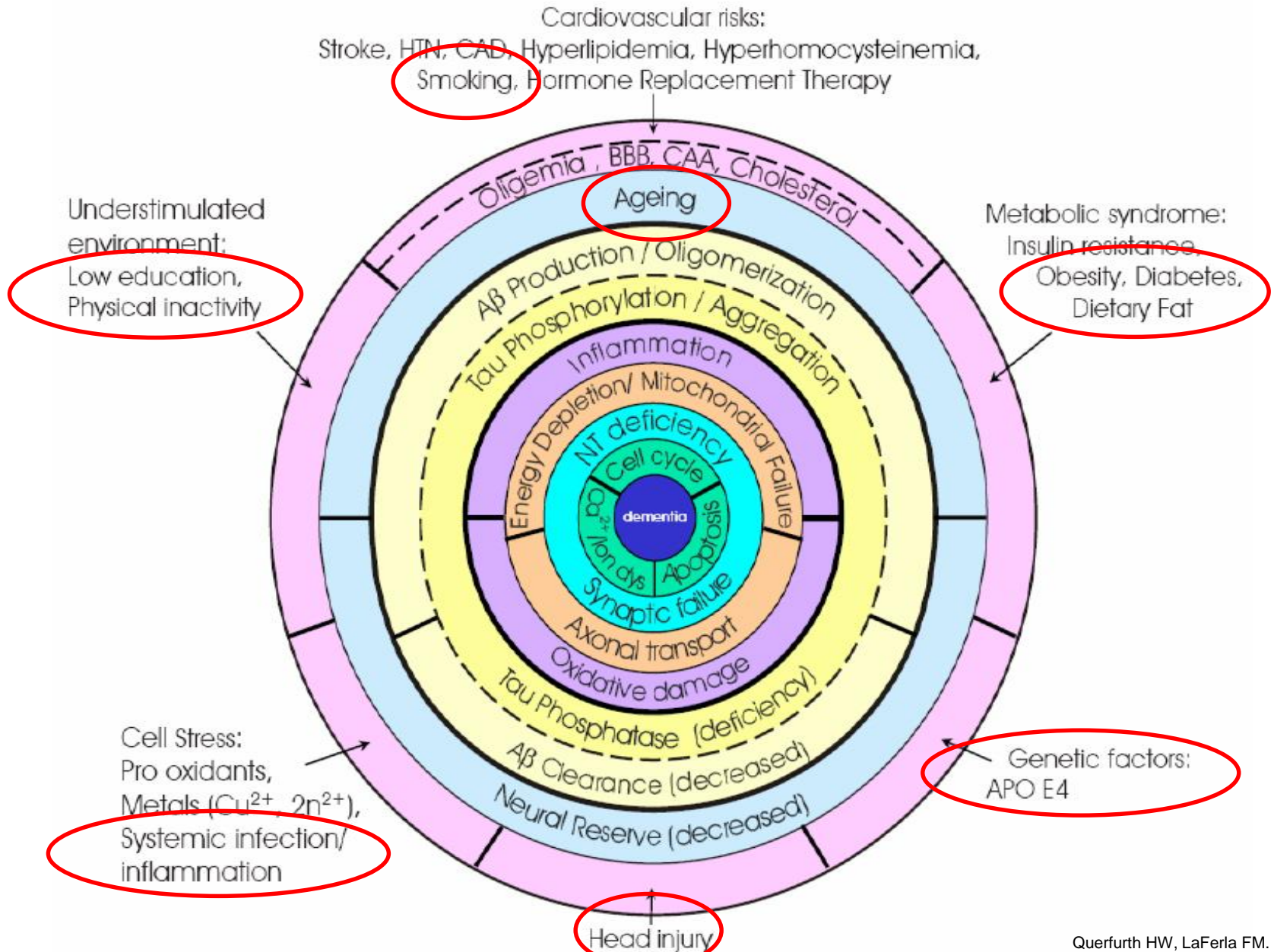


# Az A $\beta$ -peptid az APP hasításával keletkezik

## Az A $\beta$ -oligomerek neurotoxikusak



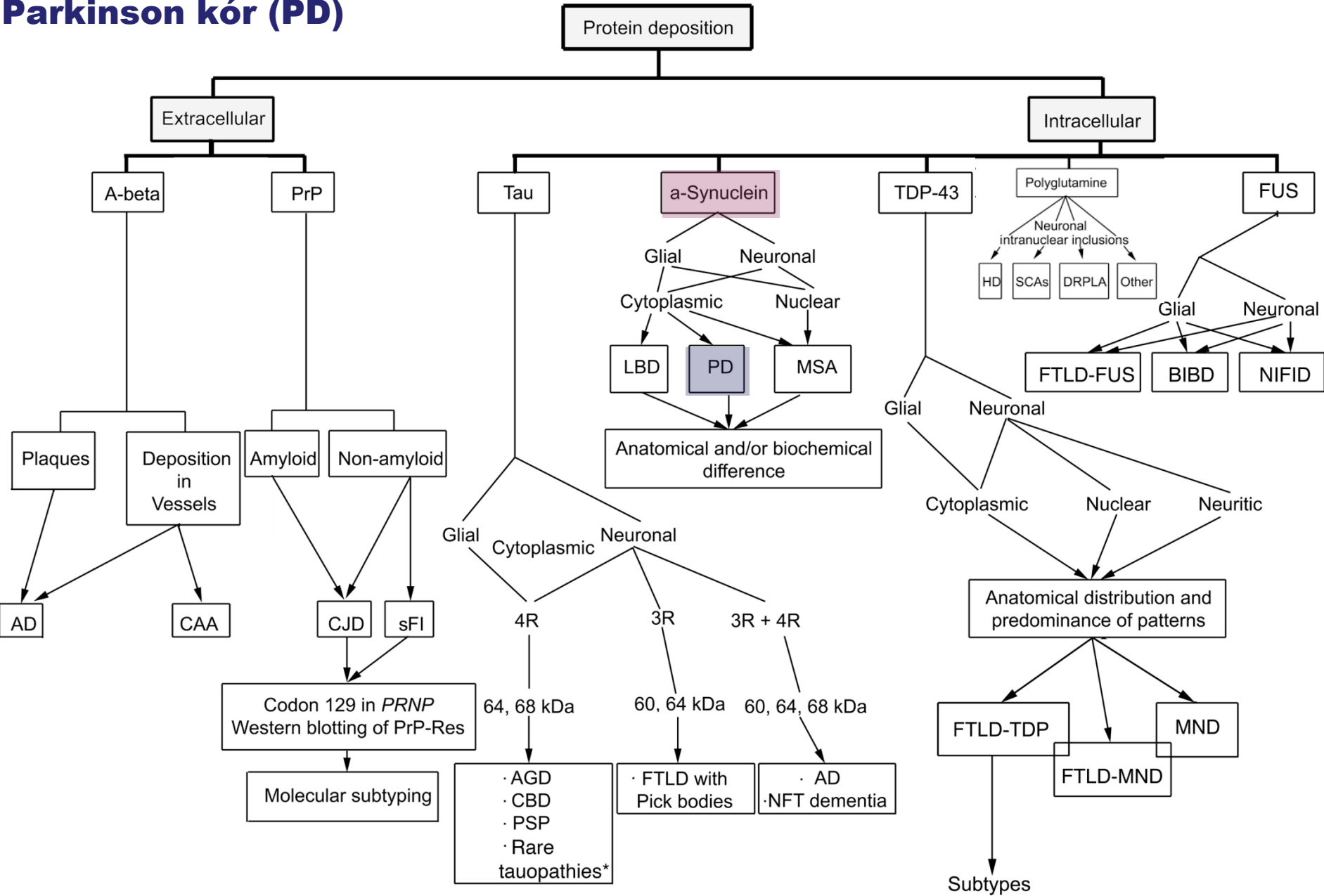
# Az Alzheimer betegség pathomechanizmusában szerepet játszó rizikófaktorok és molekuláris mechanizmusok



# Az Alzheimer betegség kialakulása szempontjából kockázatot jelentő gének

| Gene name (symbol)   | Chromosomal location | Function of encoded protein   |
|--|----------------------|---|
| Apolipoprotein E (APOE)  | 19q13.2              | Transportation of lipoproteins, fat-soluble vitamins, and cholesterol   |
| <p>APOE4 allél – A<math>\beta</math> aggregációját fokozza és az eltávolítását csökkenti</p> <p>1 allél – 4x-es rizikó</p> <p>2 allél – 19x-es rizikó</p> <p>Nem elegendő az AD kialakulásához</p> |                      |   |
| <i>Myc</i><br>box-dependent-interacting protein 1 (BIN1)   | 2q14.3               | Tumor suppressor  |
| ATP binding cassette transporter 7 (ABCA7)   | 19p13.3              | The expression pattern suggests a role for lipid homeostasis and differentiation of immune cells.                     |
| Membrane-spanning 4-domains, subfamily A (MS4A)  | 11q12.2              | Possibly involved in signal transduction or immunological functions   |
| Ephrin type-A receptor 1 (EPHA1)   | 7q34                 | Member of the EPH receptor-tyrosine kinase family, implicated in mediating developmental events of the nervous system |
| CD33 antigen (CD33)  | 19q13.3              | Adhesion molecule of myelomonocytic-derived cells   |
| CD2 associated protein (CD2AP)   | 6p12.3               | A scaffolding molecule that regulates the actin cytoskeleton and vesicle formation                                    |
| Sortilin-related receptor 1 (SORL1)  | 11q24.1              | Receptor for ApoE, assists with intracellular trafficking and processing of APP                                       |

# Parkinson kór (PD)



# Parkinson kór (PD)

- **Gyakori (10-20 új eset/100 000/év)**
- **60 év után (40-70 év)**
- **Dopaminerg neuronok pusztulása**
- **Mozgászavar jellemzi:**  
**tremor, rigiditás, bradykinesia, instabilitás**
- **Demencia társulhat hozzá**
- **Autonóm diszfunkció és személyiségzavar megelőzi a mozgászavarokat**





# Parkinson kór (PD)

- **Sporadikus**

- **Számos genetikai és környezeti faktor hatása együttesen érvényesül**

- **Familiáris**

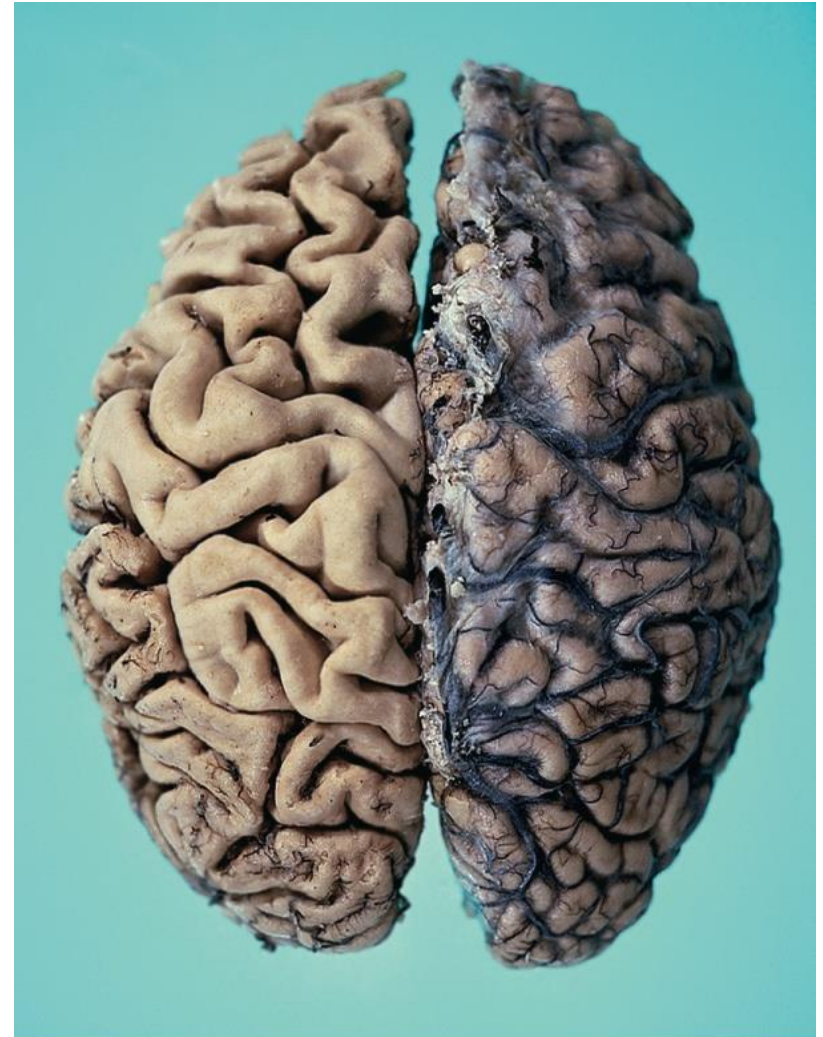
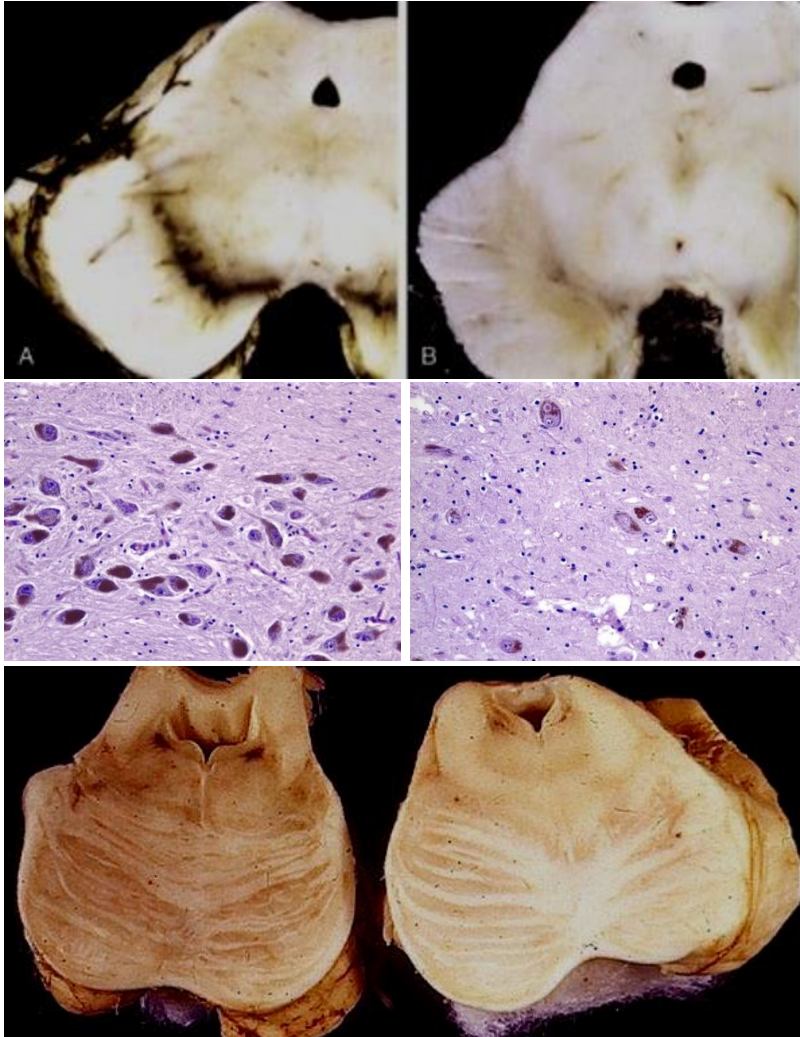
- **AuD öröklődés:  $\alpha$ -synuclein mutációk/duplikációk**
- **AuR öröklődés: Parkin, UCHL-1, LRRK2, PARK7, PINK1, stb. mutációk**

# PD makro-morfológia: SN és LC halvány (depigmentált)

**Normális**

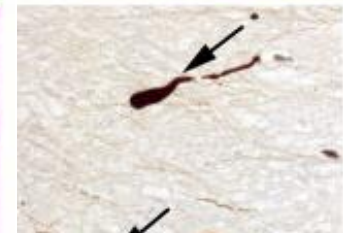
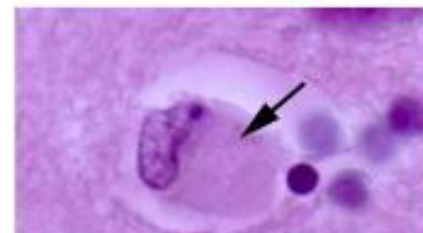
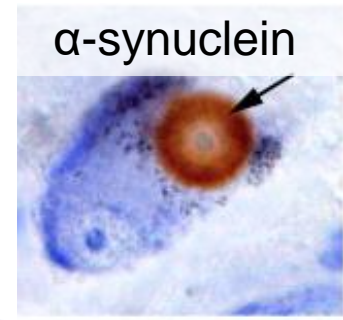
**PD**

**+/- Diffúz corticalis atrófia**



# PD mikro-morfológia: Neuronvesztés, Lewy testek

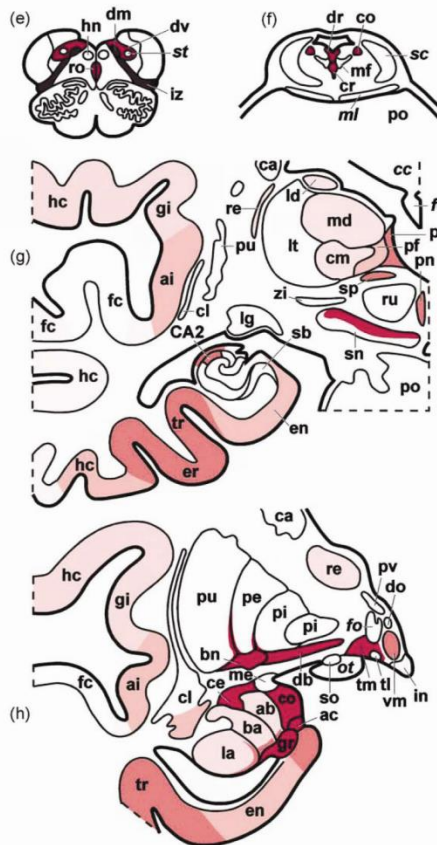
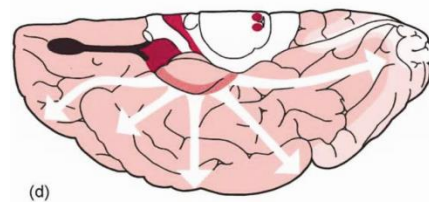
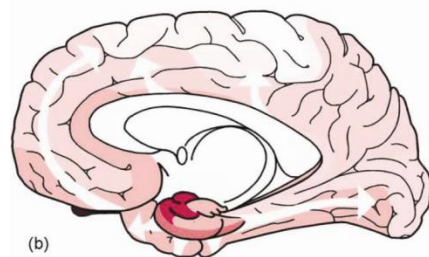
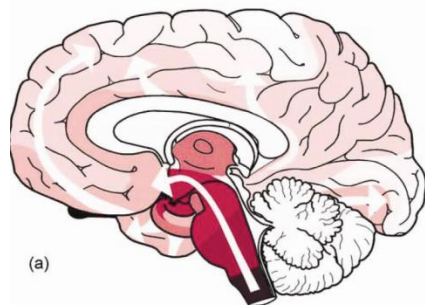
- **Substantia nigra és locus coeruleus dop. neuronjai elpusztulnak**
- **Lewy testek és Lewy neurite-ek:**
  - **SN, LC, híd, nyúltvelő, corticalis és subcorticalis területek**
  - **$\alpha$ -synuclein-t tartalmaznak**
- **Corticalis érintettség – demencia**
- **„Pale” testek**



Corticalis LB

Lewy neurite

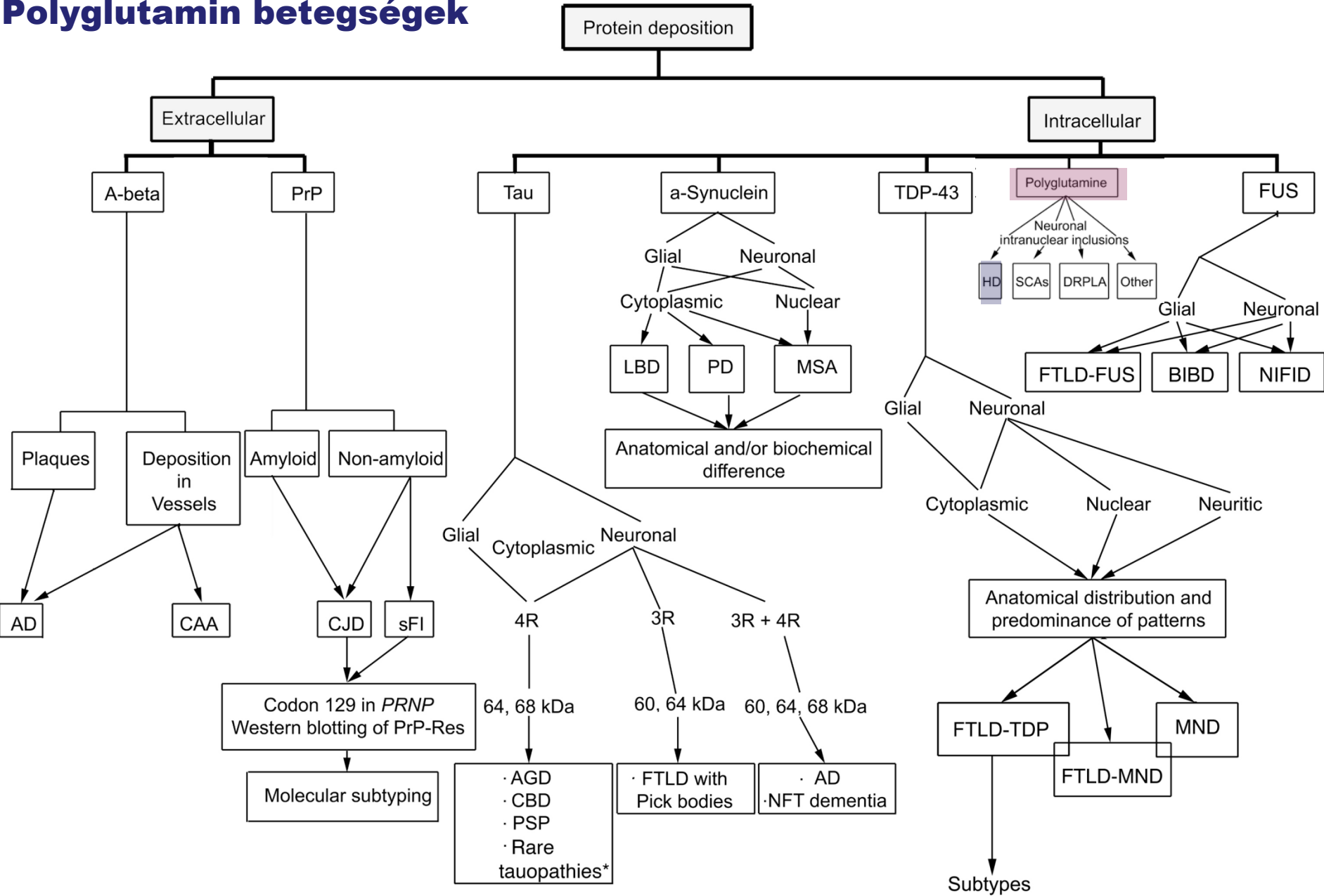
# PD patológia progressziója



(i)

|   | dm | co | sn | mc | hc | fc |
|---|----|----|----|----|----|----|
| 1 |    |    |    |    |    |    |
| 2 |    |    |    |    |    |    |
| 3 |    |    |    |    |    |    |
| 4 |    |    |    |    |    |    |
| 5 |    |    |    |    |    |    |
| 6 |    |    |    |    |    |    |

# Polyglutamin betegségek

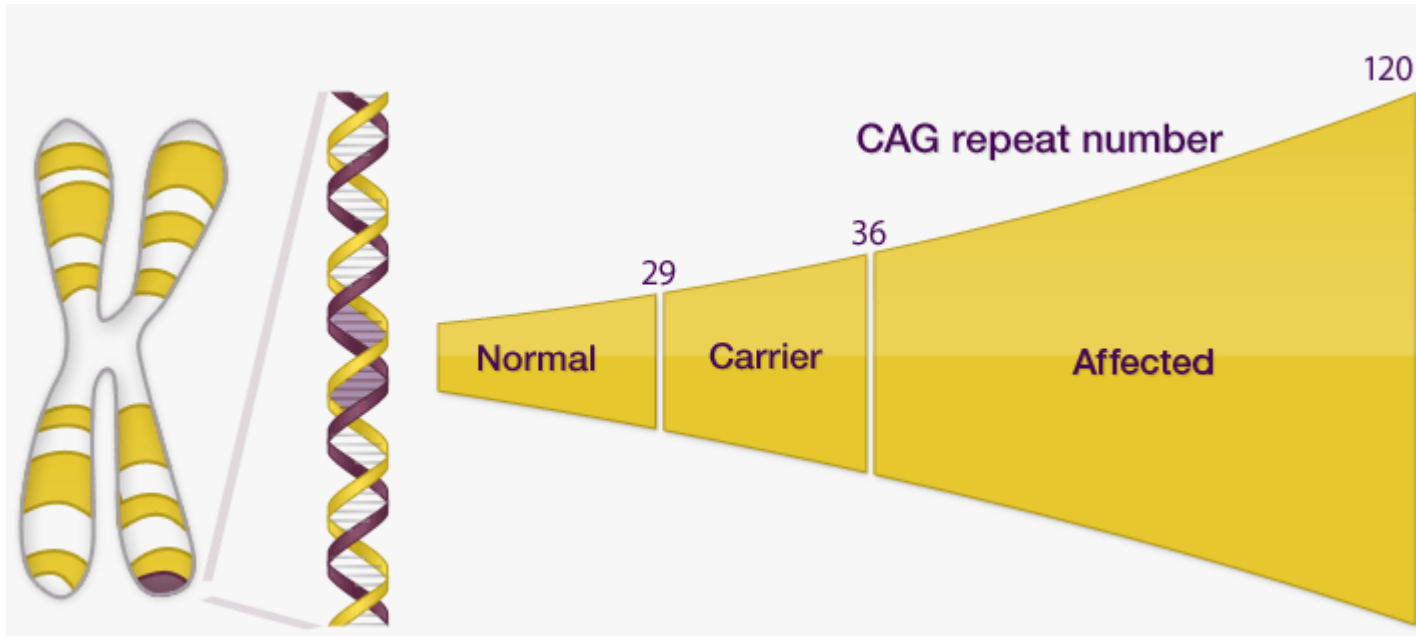


# Huntington betegség (HD)

- **AuD öröklődés**
- **CAG trinucleotid repeat betegség**
- **Jellegzetes mozgászavarok**
  - **Akaratlan csavaró (choreiform) mozgások, grimaszok**
  - **Ataxia**
  - **Hyperkinesis (vitustánc)**
- **Személyiség- és hangulatzavarok (fokozott hajlam az öngyilkosságra), demencia**
- **Kórlefolyás átlagosan 15 év**

# Huntington betegség (HD)

## 4p16.3 – Huntingtin gén

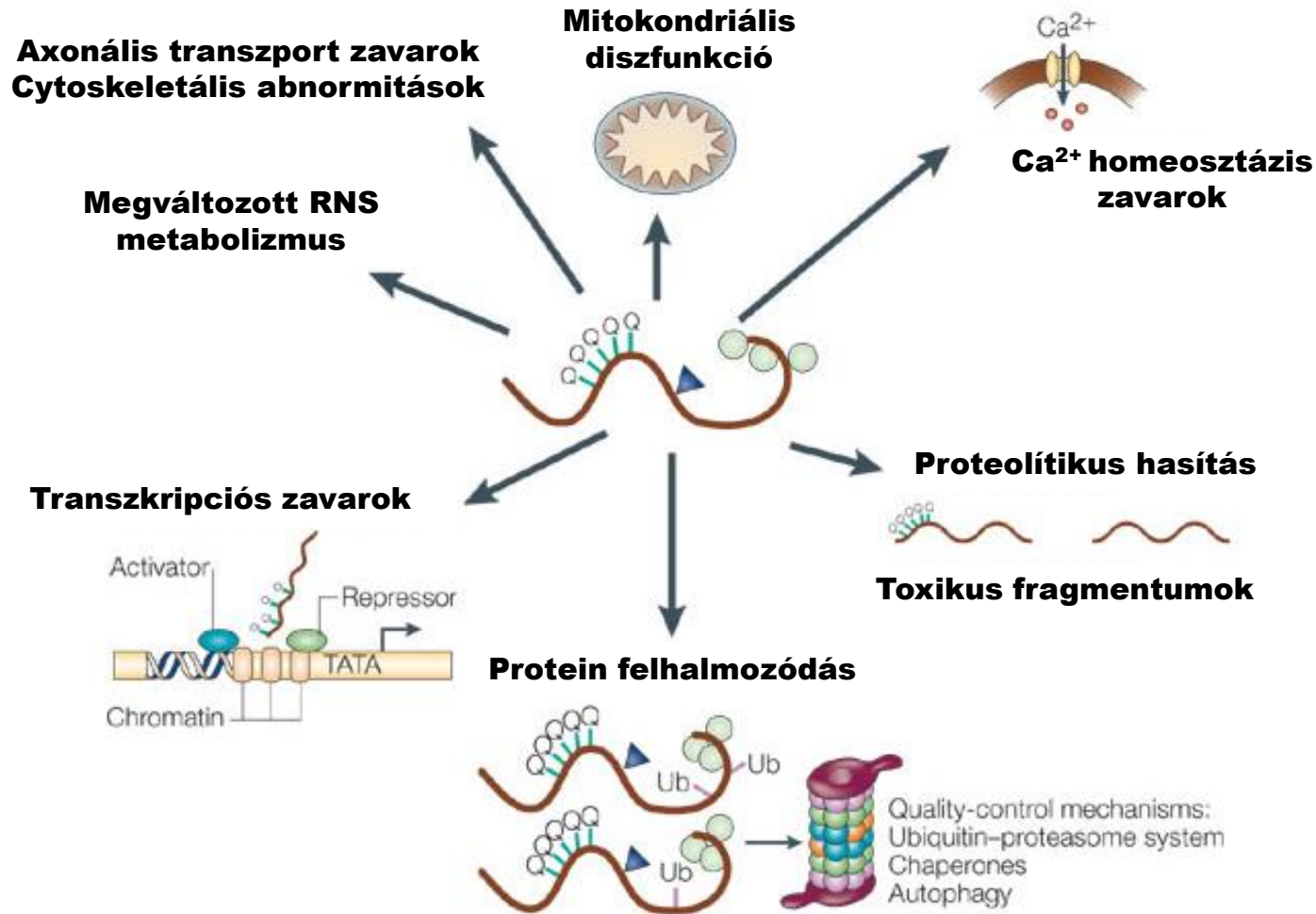


**Minél nagyobb az ismétlődések száma, annál fiatalabb korban kezdődik a betegség (a kórlefordás hossza nem változik)**





# HD – a mutáns huntingtin hatásai

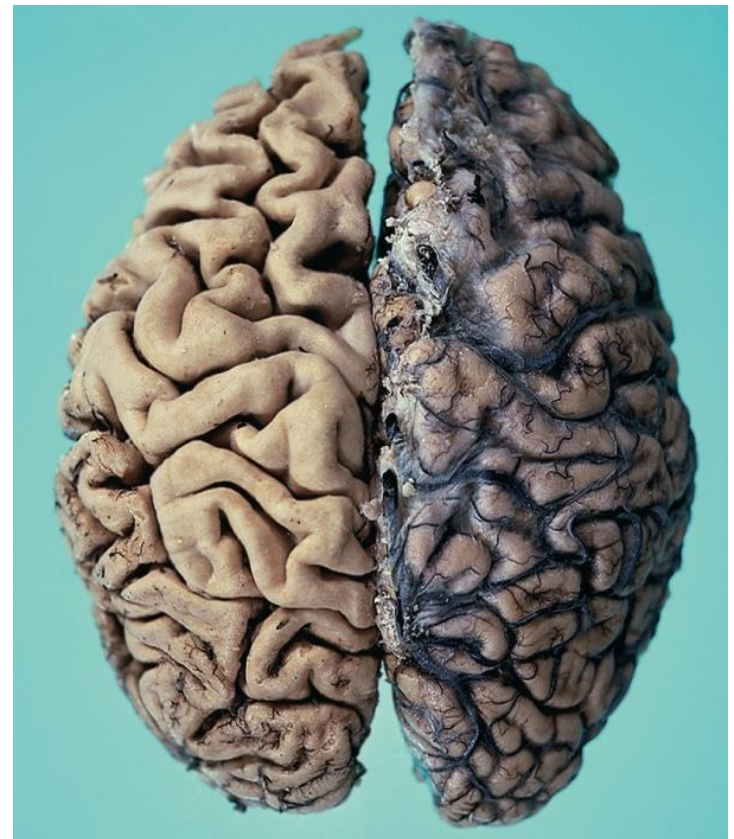
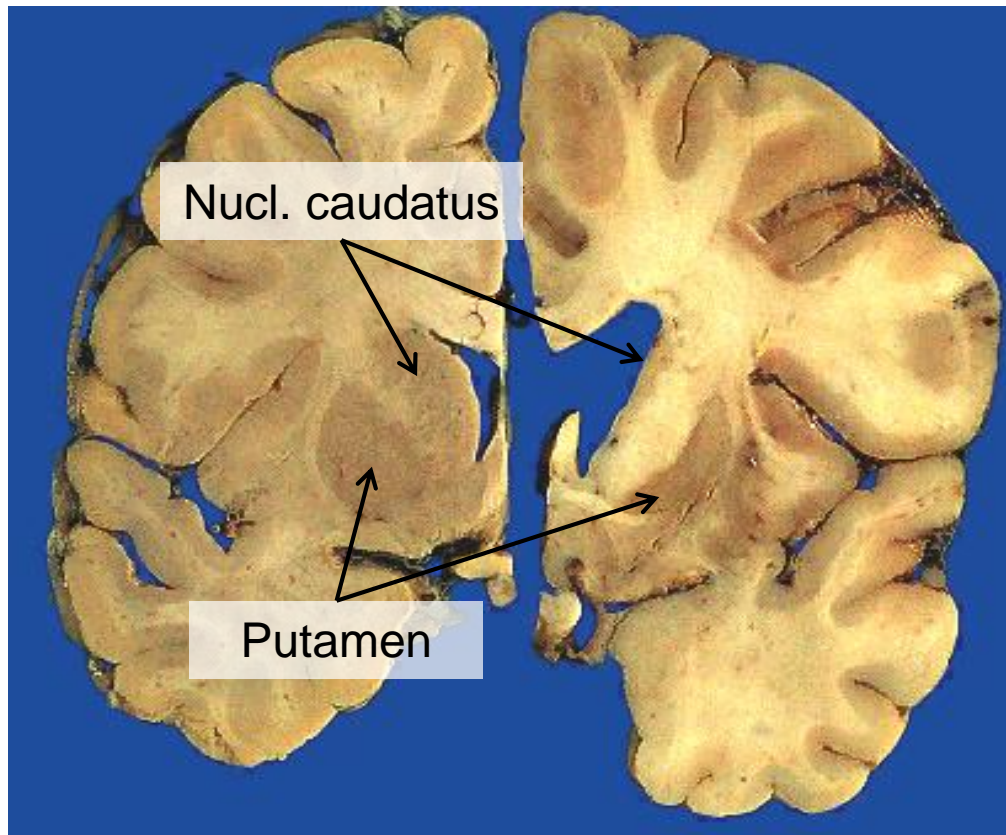


# HD makro-morfológia: nucl. caudatus és putamen atrófia

**Normális**

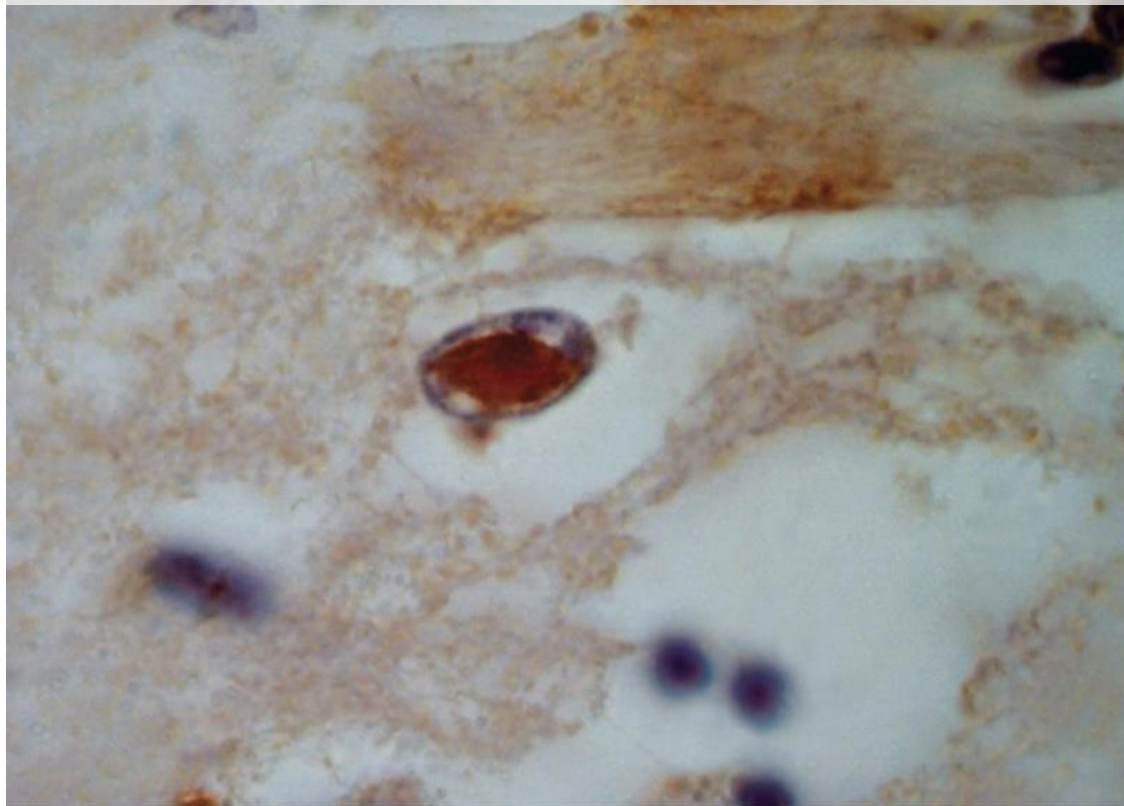
**HD**

**+/- Corticalis atrófia (frontalis)**



# HD mikro-morfológia: Neuronvesztés, gliosis, maginklúziók

Ubiquitinált huntingtin fehérje  
(ubiquitin immunfestés)



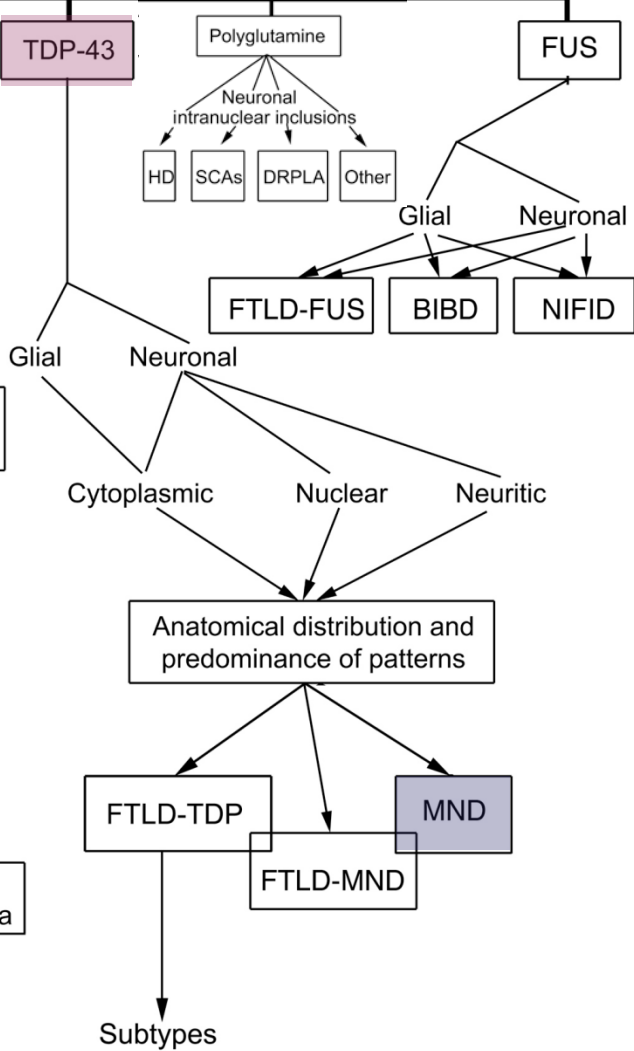
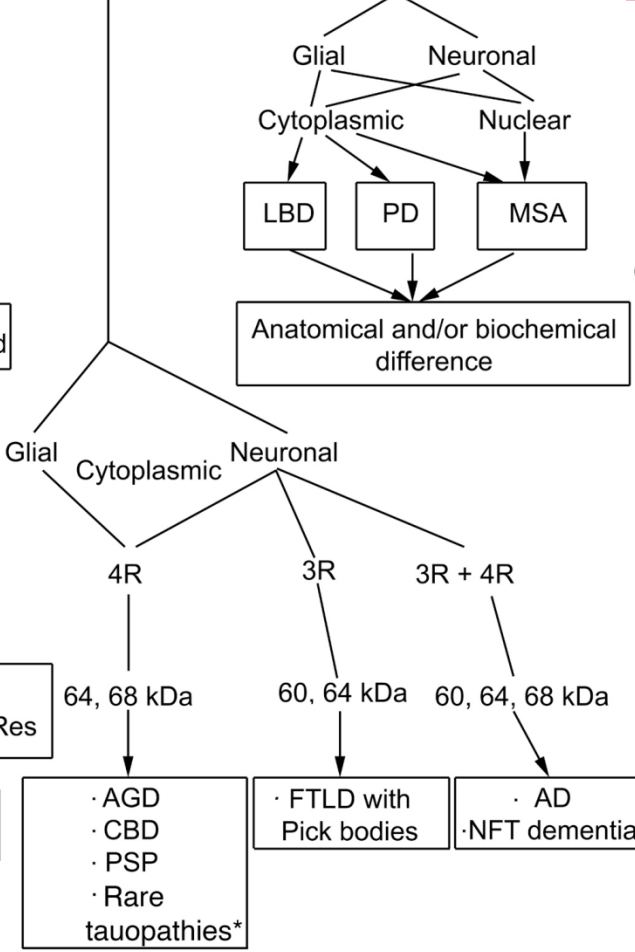
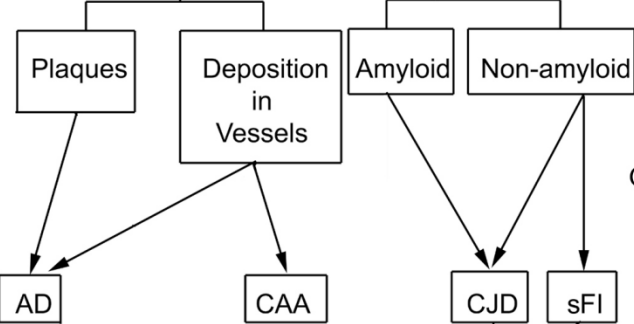
Protein deposition

Extracellular

Intracellular

A-beta PrP

Tau a-Synuclein TDP-43 Polyglutamine FUS



# **Amyotrophiás Lateral Sclerosis (ALS)**

- **Alsó motoneuronok elpusztulnak az agytörzsben és a gerincvelőben → izomatrófia, gyengeség, fasciculatio**
- **Felső motoneuronok elpusztulnak a primer motoros kéregben → paresis, hyperreflexia, spaszticitás**
- **40-70 év között; 1-2/100.000/év**
- **Sporadikus**
- **Familiáris – 5-10%, pl. C9orf72 gén hexanukleotid repeat expanzió; SOD-1, TDP-43, FUS mutáció**

# ALS – makro: atrófiás és szürke elülső idegek

**Gerincvelő előlről**



**Gerincvelő hátulról**



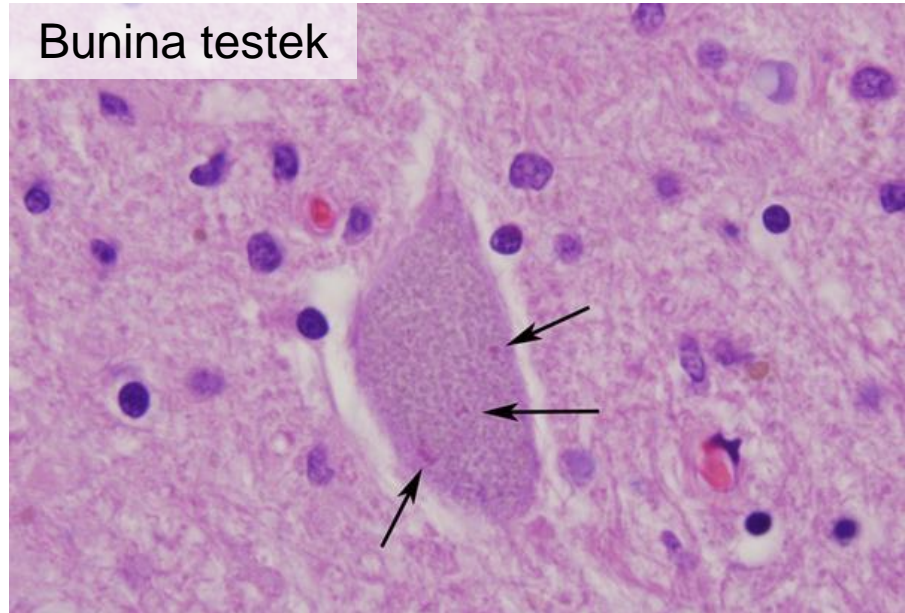
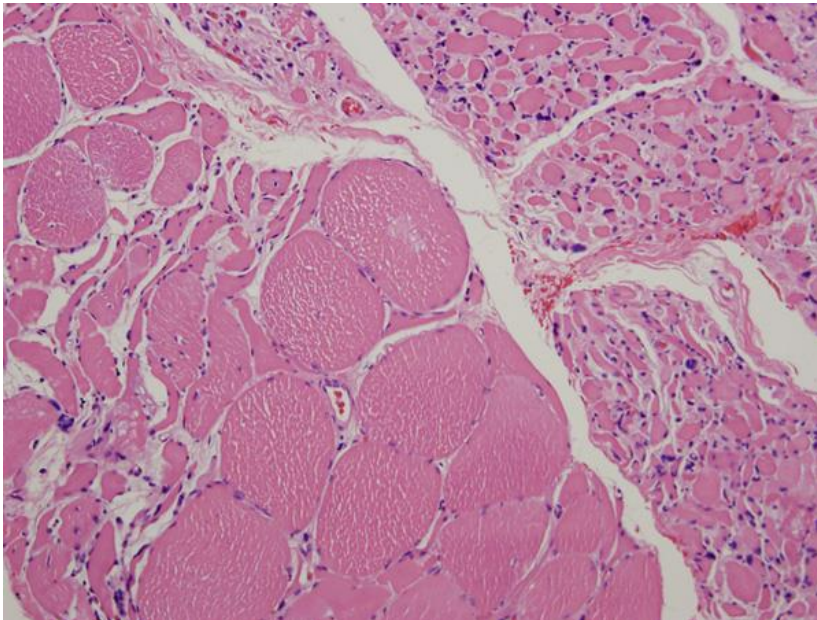
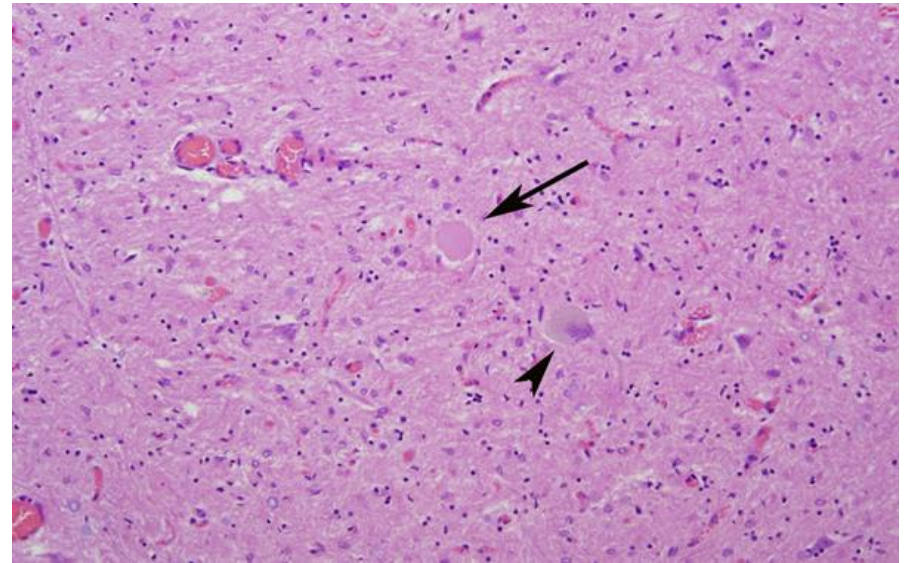
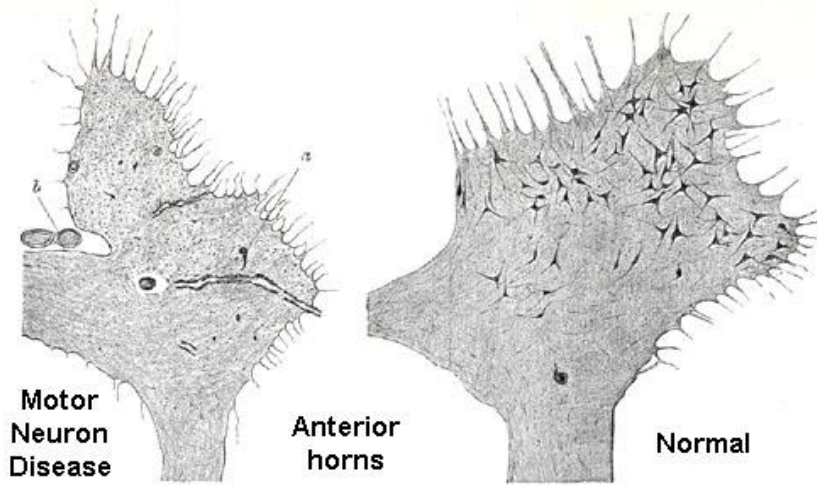
# ALS – makro: atrófiás és szürke elülső idegek (cauda equina)



**Elülső idegek**

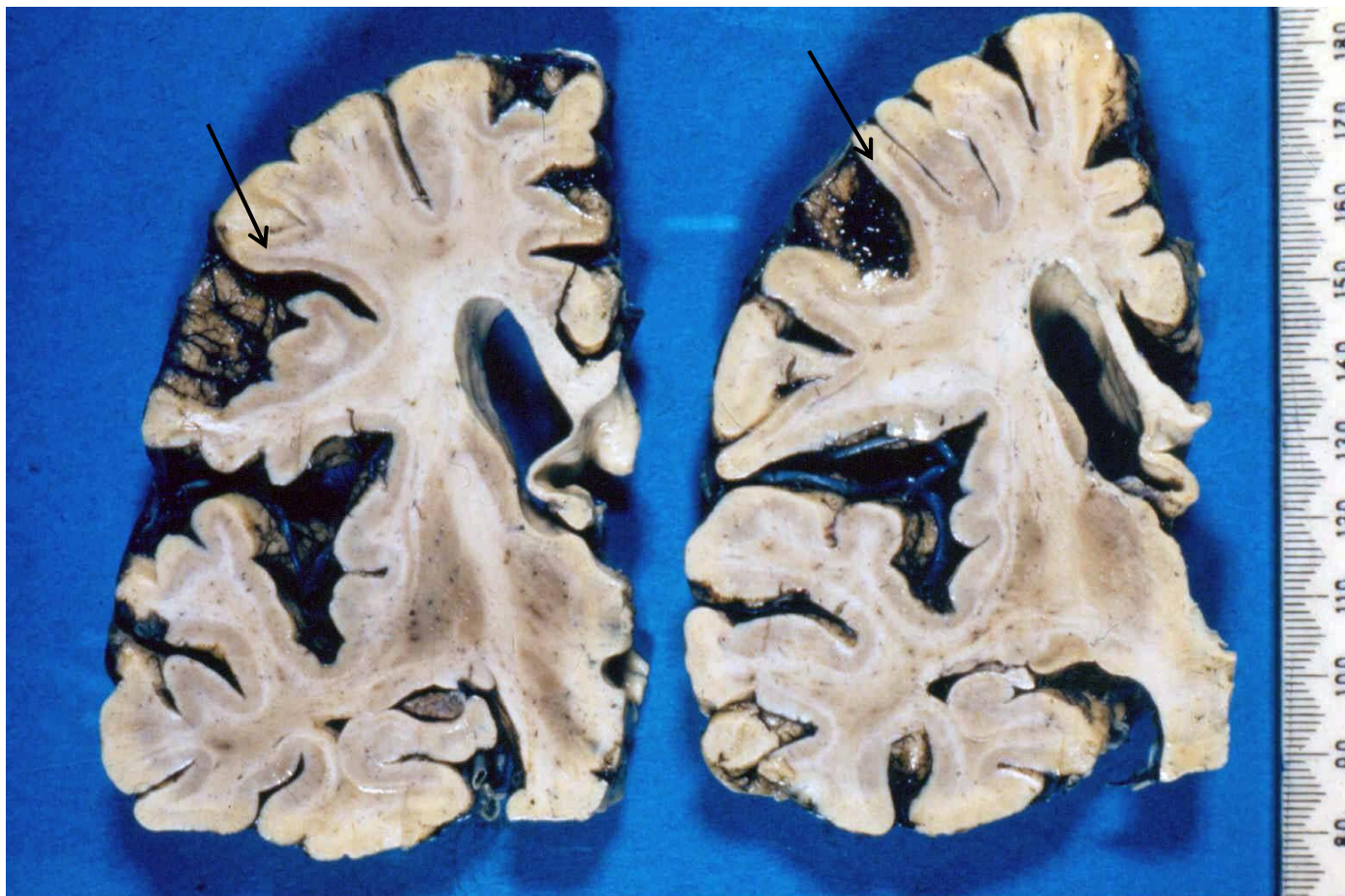
**Hátsó idegek**

# ALS - mikro: gerincvelő motoneuron vesztés gliosiszal, következményes izomatrófiával

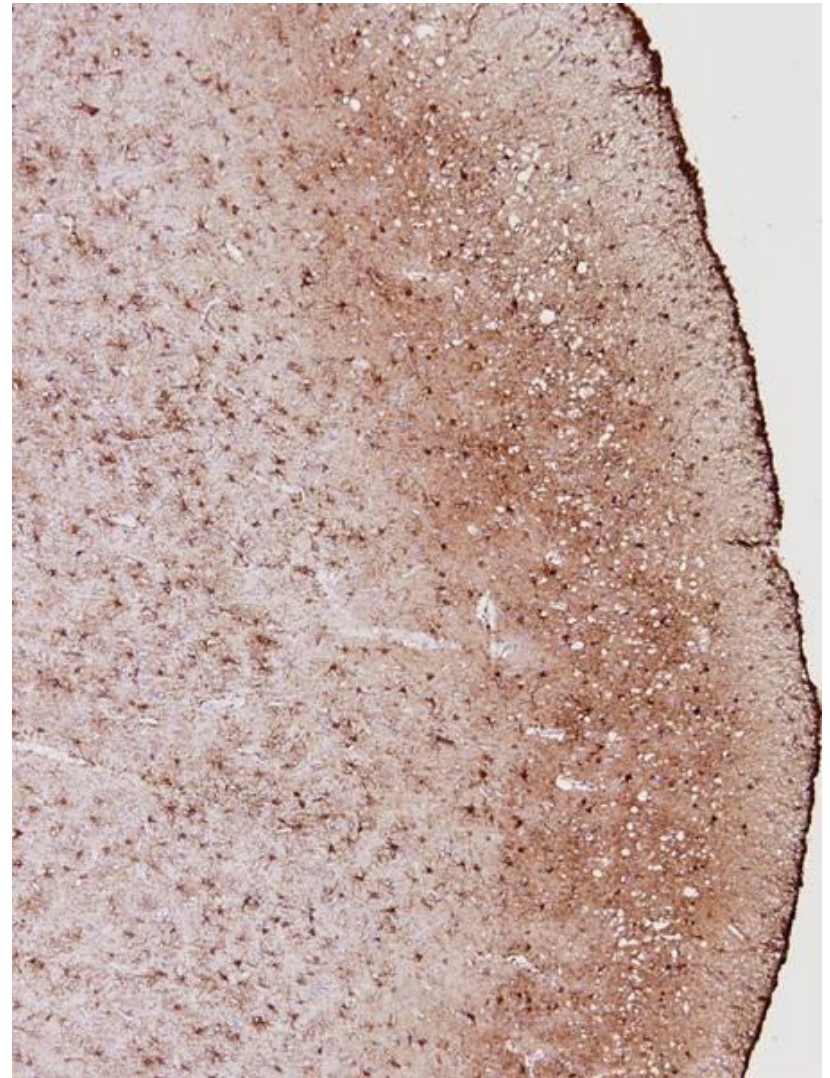
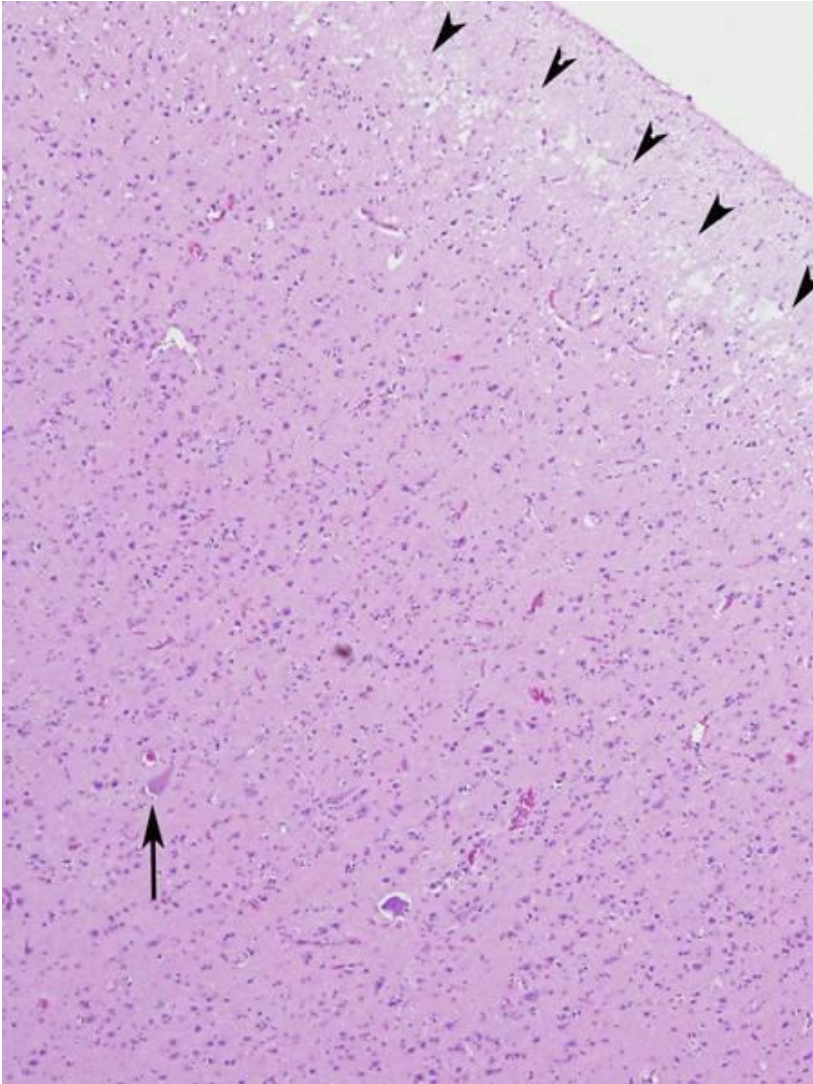




# ALS – makro: súlyos esetben motoros cortex atrófia



# ALS – mikro: neuronvesztés, gliosis, spongiosis

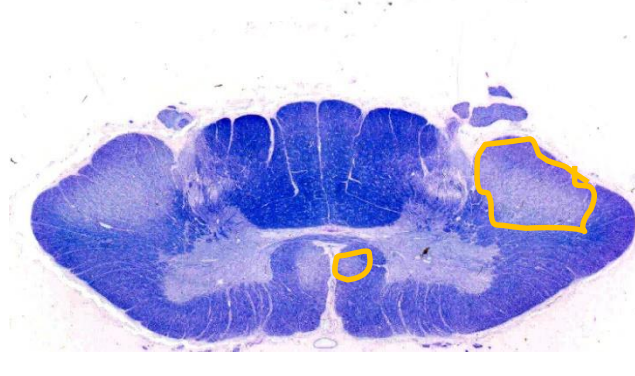
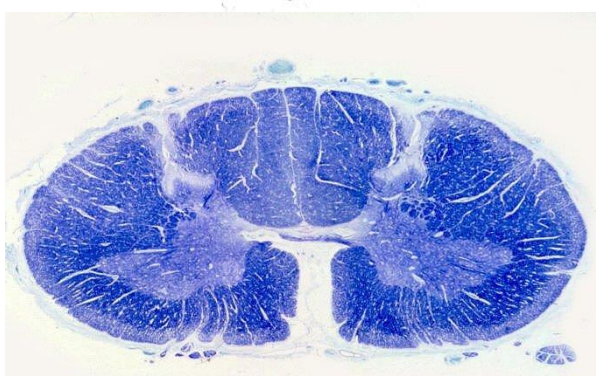
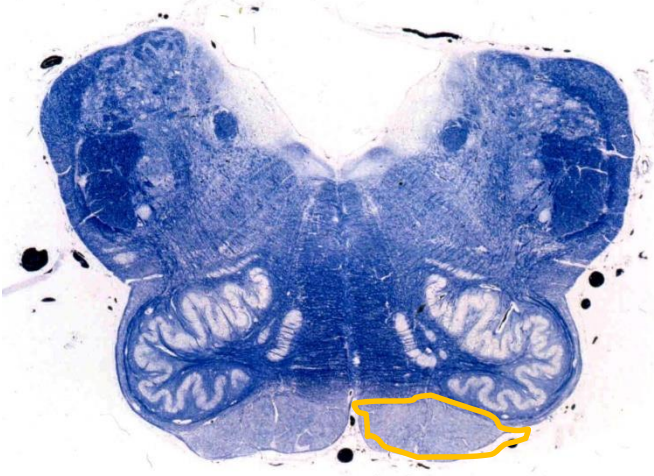
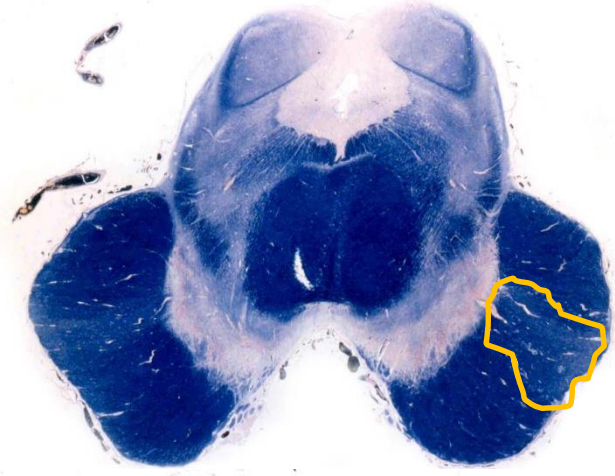


# Felső motoneuronok pusztulása miatt a corticospinális pálya károsodik

Normál

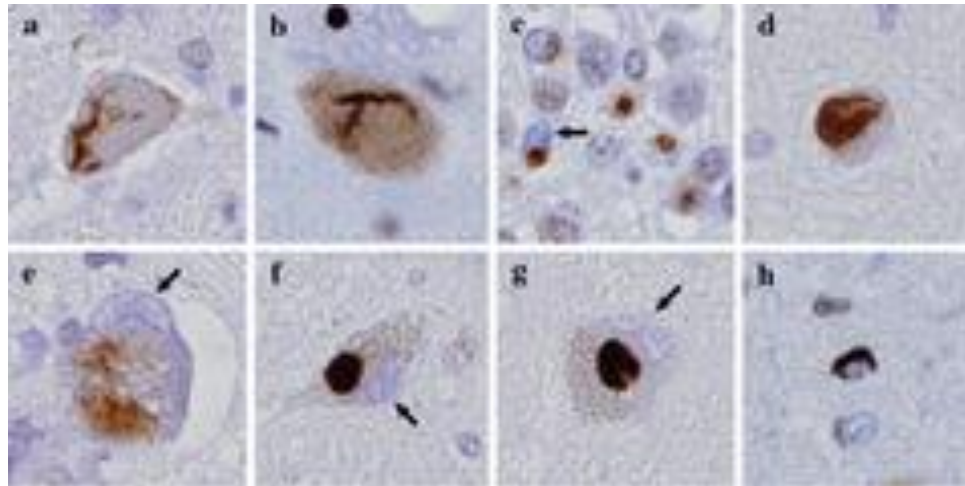


ALS

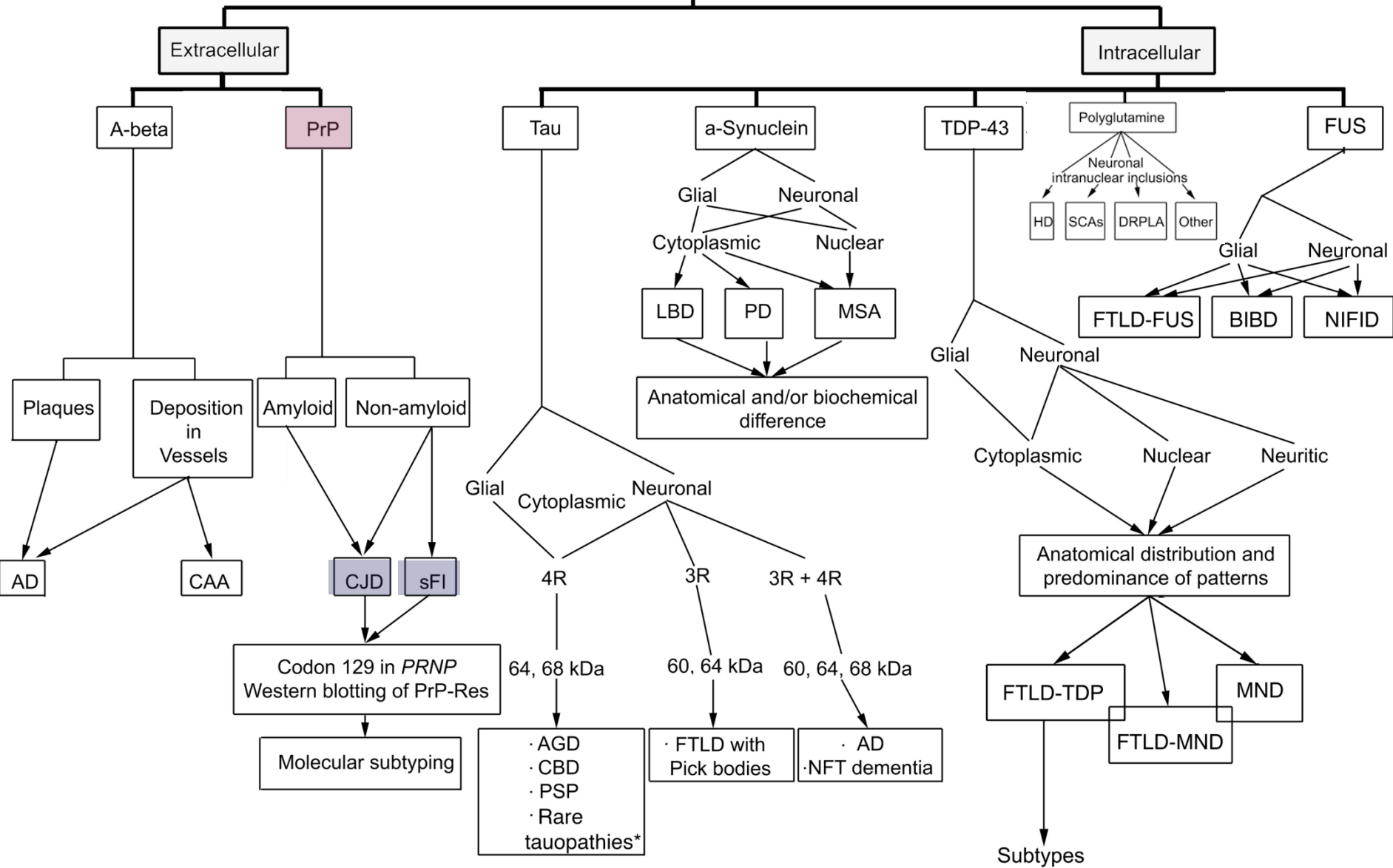


„lateral sclerosis”

# ALS – TDP-43 pozitív neuronális és gliális inklúziók



Protein deposition



# Prion betegség

## TSE – transmissible spongiform encephalopathies

### 1. Sporadikus prionbetegség

- Sporadikus Creutzfeldt-Jakob kór (sCJD) – ~1/millió/év
- Sporadikus fatális insomnia (sFI)

### 2. Öröklődő prionbetegségek (IPD) – PRPN gén mutációja

- Örökletes Creutzfeldt-Jakob kór (fCJD)
- Gerstmann–Straussler–Scheinker szindróma (GSS)
- Fatális familiáris insomnia (FFI)

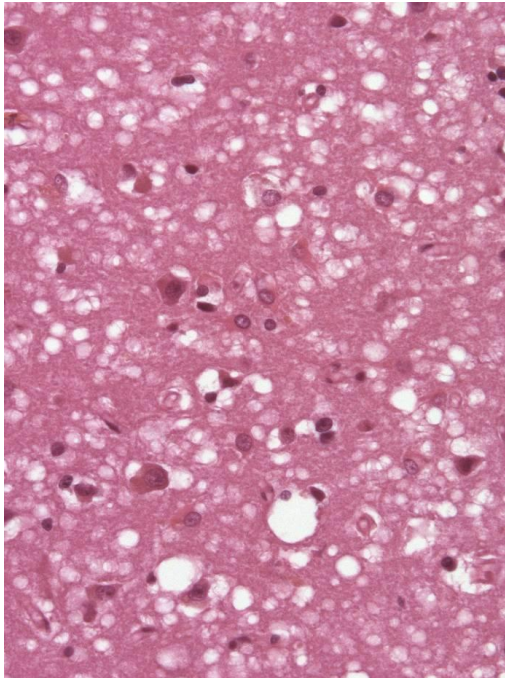
### 3. Szerzett prionbetegségek – speciális csoportokat érint

- Variáns CJD (vCJD) – fertőzött marha
- Iatrogén CJD – növekedési hormon, cornea, elektróda stb.
- Kuru - kannibalizmus

# Prion betegség – közös vonások

- **Progresszív demencia**
- **Egyéb neurológiai és pszichiátriai tünetek**
- **Fatális**

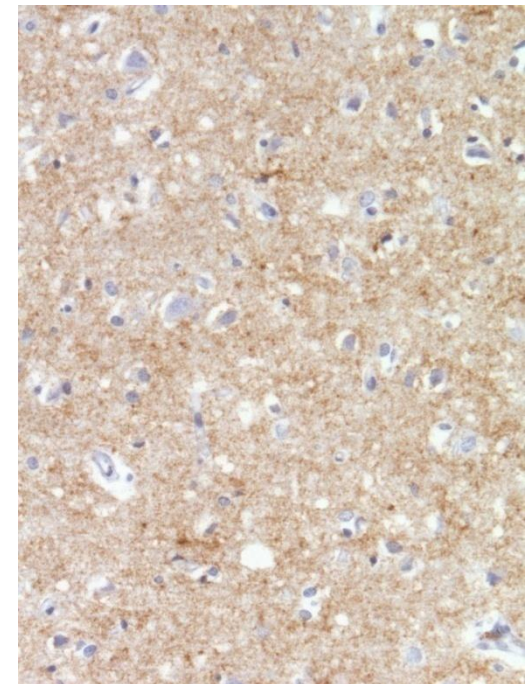
**Neuron vesztés**  
**Szivacsos degeneráció**



**Reaktív gliosis**



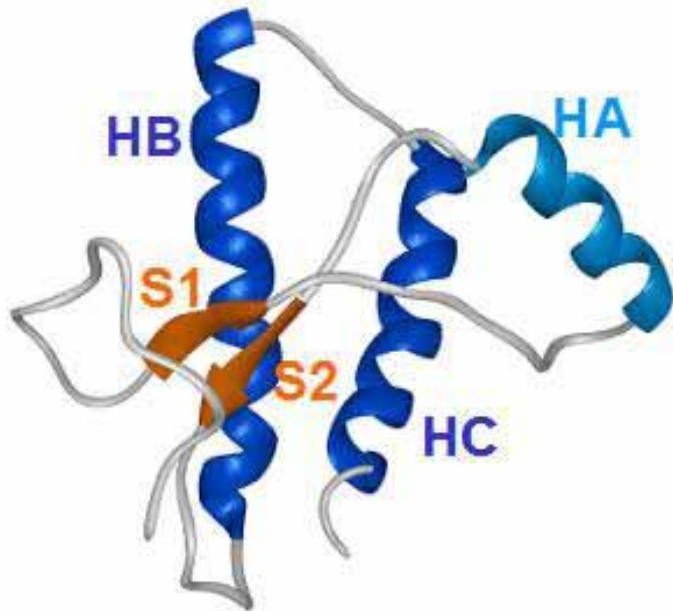
**PrP<sup>Sc</sup> felhalmozódás**



# Prion betegségek pathomechanizmusa

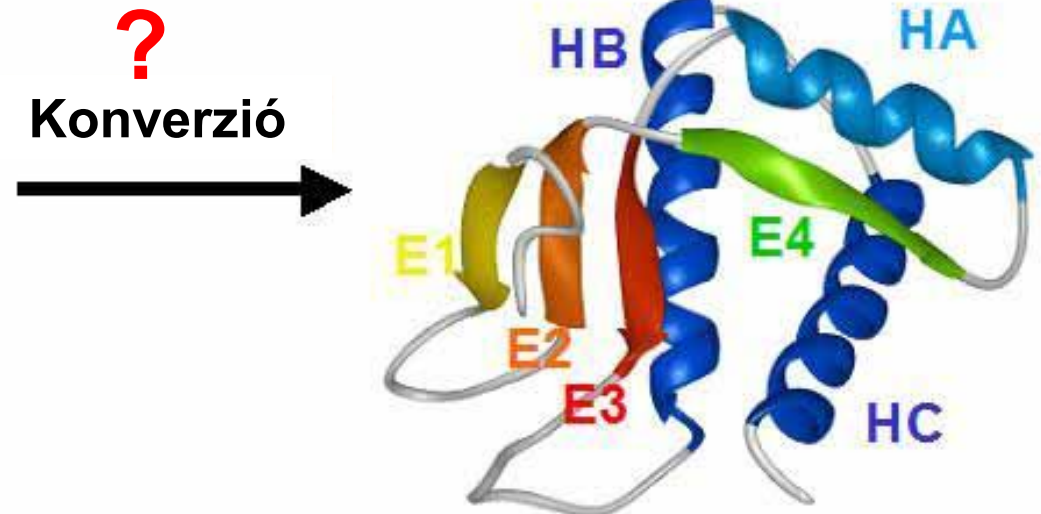
## Normális: PrP<sup>C</sup>

Főként  $\alpha$ -hélix  
szolubilis  
proteázok bontják  
ismeretlen a funkciója



## Kóros: PrP<sup>Sc</sup>

Sok  $\beta$ -lemezt tartalmaz  
nem szolubilis  
proteázokra rezisztens





# A PrP<sup>Sc</sup> keletkezési mechanizmusa

## Öröklődő formák

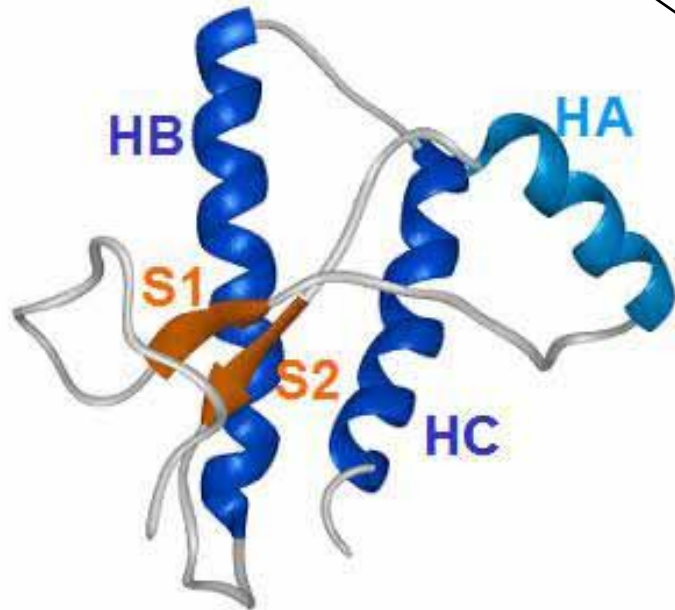
Mutációk miatt változnak a fehérje tulajdonságai – hajlamosabb konverzióra

## sCJD

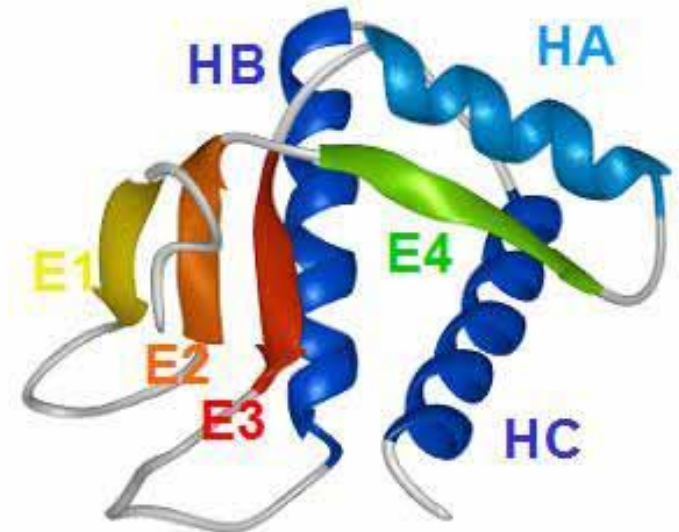
Öregedéshez kötik  
Poszttranszlációs módosulási folyamatok zavara  
„quality control” zavara

## Szerzett CJD

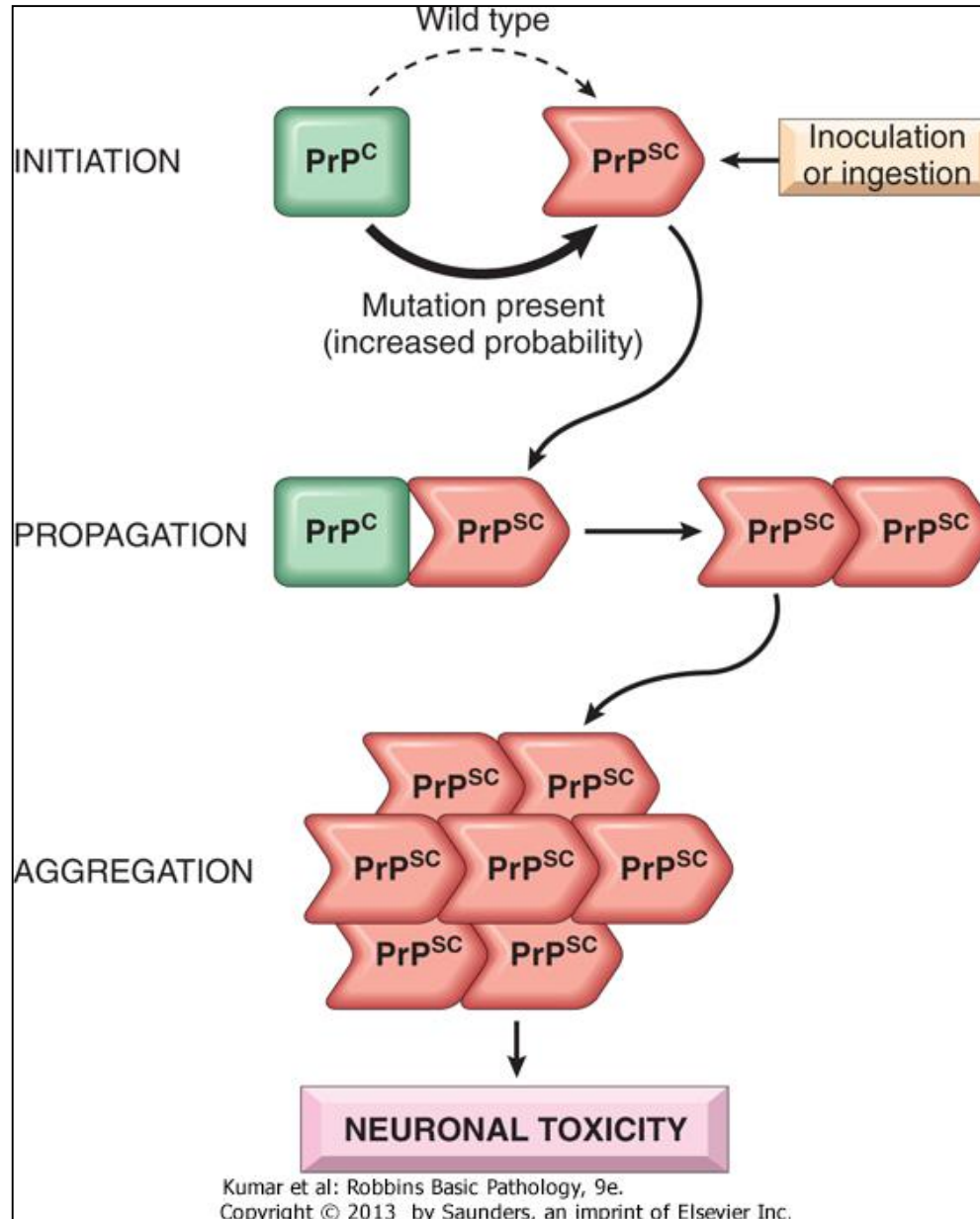
Exogén PrP már kóros szerkezetű



Konverzió



# Prion betegségek patogenezise



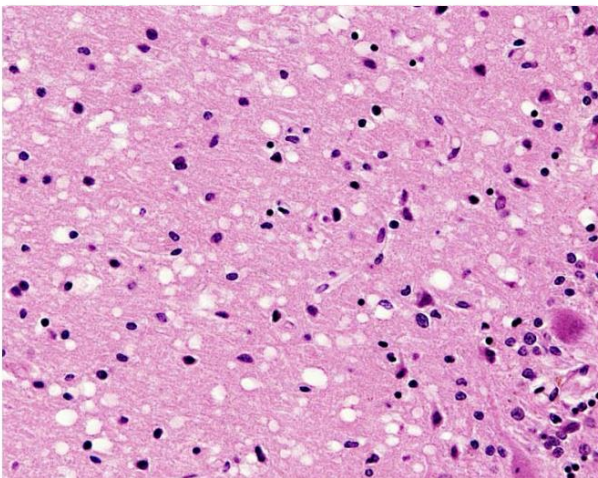
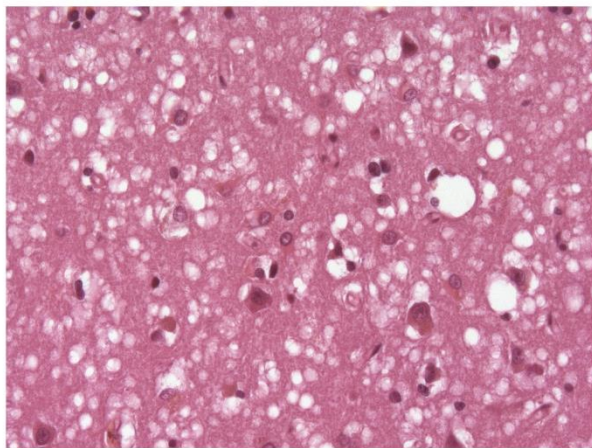


# Prion betegség – makro: atrófiás vagy normális agy

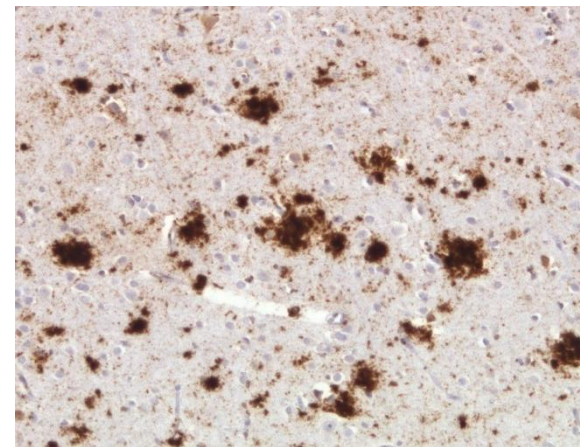
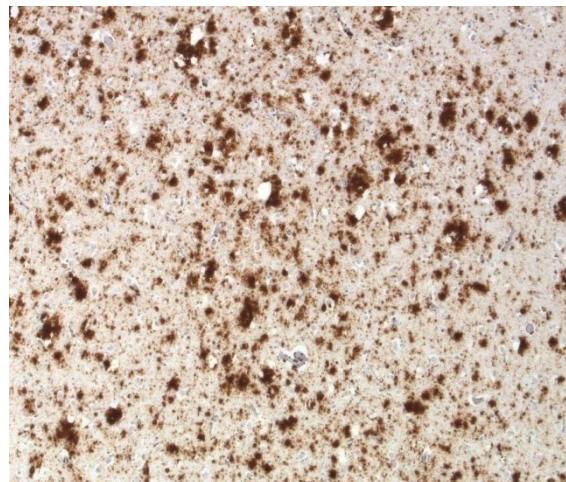
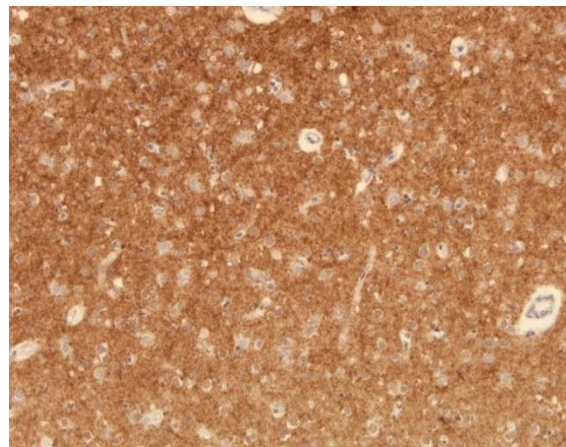


# Prion betegség – mikro: „Spongiform change” és PrP<sup>Sc</sup> felhalmozódás

Szivacsos degeneráció



Kóros PrP



# Prion betegség – mikro: vCJD

