



Wieczorna sesja: Jeff Carroll, Charles Sabine i Ed Wild

## GŁÓWNY ARTYKUŁ

### Światowy Kongres Choroby Huntingtona 2009

Ed Wild i Jeff Carroll

**Czwarty Światowy Kongres Choroby Huntingtona (HD) odbył się 12-15 września 2009 roku w Vancouver, w Kanadzie.**

#### Sesje plenarne



**Katie DeLargie**

Po wstępnych przemówieniach organizatorów, **Michaela Hayden** i **Blaira Leavitt**, Kongres rozpoczął się inspirującymi przemówieniami osób będących nosicielami genu HD. 13-letnia **Katie DeLargie** dzielnie opisała to, jak w wieku dziesięciu lat usłyszała, że jej ojciec ma HD i że ona również jest w grupie ryzyka. **Jamie Fuller**, zapalona działaczka na rzecz praw homoseksualistów, porównywała swoje zmagania z uprzedzeniami oraz osobistą walkę jaką toczy na dzień będąc osobą zagrożoną HD. **Thoren Young** rzucił wyzwanie naukowcom na forum, dzieląc się potrzebą bezzwłocznych działań oraz frustracją, jaka towarzyszy członkom rodzin. **BJ Viau**, którego matka ma HD, mówił o corocznych zawodach koszykówki 'Hoop-a-thon' (hoopathon.com), dzięki którym udało się już zebrać ponad pół miliona dolarów na rzecz osób z HD.



**Jamie Fuller**

Fascynująca seria wystąpień poświęcona była temu, czego społeczność HD może się nauczyć od innych chorób. **Mike Benatar** podsumował stan prób klinicznych dotyczących stwardnienia zanikowego bocznego (choroba neuronu ruchowego) oraz podkreślał potrzebę systematyzacji przedklinicznych prób na zwierzętach tak, aby wyniki badań na zwierzętach pozwalały lepiej planować badania kliniczne u ludzi. **Julio Montaner** pokazał do czego możemy dążyć, opowiadając o opracowywaniu skutecznych terapii



**Julio Montaner**

#### Spis Treści

Strona

Światowy Kongres Choroby Huntingtona 2009	1-3
REGISTRY version 3.0	4
Grupa Robocza ds. Terapii Neuroprotektynowej (WG 12)	5
Grupa Robocza ds. Fenotypu Behavioralnego (WG 13)	6
Wzajemne oddziaływanie normalnego i zmutowanego HTT nasila objawy kliniczne oraz przyspiesza postęp choroby Huntingtona (AM 10)	7
Wzrost ilości powtórzeń CAG w mózgu związany jest z wcześniejszym początkiem choroby Huntingtona (AM 12)	8
Badania asocjacyjne całego genomu pomagają zidentyfikować zmienne w genie CLU i genie PICALM związane z chorobą Alzheimerera	
Badania asocjacyjne całego genomu pomagają zidentyfikować zmienne w genie CLU i genie CR1 związane z chorobą Alzheimerera (AM 12)	9
Kalendarz HD 2009/2010	10

[www.euro-hd.net](http://www.euro-hd.net)

#### Wypełnij formularz, aby otrzymywać biuletyn EHDN:

<http://www.euro-hd.net/html/network/communication/newsletter>

Wszelkie komentarze, sugestie i uwagi prosimy wysłać na adres:

[newsletter@euro-hd.net](mailto:newsletter@euro-hd.net)

#### Adres wydawniczy: Kolegium redakcyjne Biuletynu EHDN:

Prof. Gillian Bates (King's College Londyn School of Medicine, Londyn, Wielka Brytania), Prof. Jenny Morton (University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania), Dr. Diana Raffelsbauer (PharmaWrite, Giebelstadt, Niemcy), Dr. Jenny Naji (Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania), Christiane Lohkamp (IHA, Stuttgart, Niemcy), Gabriele Stautner (Artifox Communication Design, Ulm, Niemcy).

© 2009 European Huntington's Disease Network (Europejska Sieć Choroby Huntingtona), Przewodniczący Prof. G.B. Landwehrmeyer, Oberer Eselsberg 45/1, 89081 Ulm, Niemcy

Europejska Sieć Choroby Huntingtona (European Huntington's Disease Network) zręka się odpowiedzialności za zawartość tej publikacji. Zrzeczenie się odpowiedzialności znajduje się pod adresem:

<http://www.euro-hd.net/html/disclaimer>

– W sprawie porady medycznej proszę kontaktować się z lekarzem –

Z wyjątkiem przypadku, w którym postanowiono inaczej ta praca jest licencjonowana przez [Creative Commons Attribution-No Derivative Works 3.0 Unported License](http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/).



w leczeniu AIDS. Naukowcy podjęli ryzyko dzieląc się niepublikowanymi danymi, zaś społeczność zaryzykowała udział w próbach klinicznych, co doprowadziło do dramatycznego polepszenia rokowań. Ostatnia sesja dotyczyła poszukiwań skutecznego leczenia HD.



Robert Pacifici

**Robert Pacifici** z fundacji CHDI przedstawił zarys działań CHDI. CHDI jest największym fundatorem badań nad HD, a celem organizacji jest doprowadzić do „szybkiego odkrycia i stworzenia leków, które pozwolą opóźnić lub spowolnić chorobę Huntingtona” ([chdi-inc.org](http://chdi-inc.org)). CHDI pracuje nad wyznaczeniem priorytetów oraz testowaniem około 600 „i zwińzków chemicznych, które zostały zaproponowane w wyniku eksperymentów laboratoryjnych. Pacifici rozpoczął również nowy internetowy projekt badawczy: [www.hdresearchcrossroads.org](http://www.hdresearchcrossroads.org). Ambitnym celem tego projektu ma być doprowadzenie „jednego lub więcej” opracowanych leków do etapu prób klinicznych na ludziach w ciągu najbliższych 18 miesięcy. **Gill Bates** mówiła o grupie potencjalnych leków, inhibitorach HDAC – zwińzkach, których



Gill Bates



Lynn Raymond

celem jest ukrycie DNA przed ingerencją białka HD. Jej zespół dokładnie zbadał różne białka HDAC i doszedł do wniosku, że HDAC4 jest najbardziej obiecującym celem dla inhibitorów. Na końcu **Sarah Noonberg** (Medivation Inc.) oraz **Karl Kieburz** (Pfizer Inc.) opowiedzieli o nowościach w badaniu HORIZON (wspieranym przez EHDN oraz Huntington Study Group) nad dimebonem (latrepirdine) oraz możliwościami jego stosowania w leczeniu zaburzeń poznawczych w HD. W badaniach bierze udział 350 osób z 10 krajów

## Sesje naukowe

Pierwsza sesja naukowa skupiała się na biomarkerach – testach, które pozwalają określić jak szybko postępuje HD. Biomarkery odgrywają zasadniczą rolę w próbach klinicznych nowych leków, zwłaszcza u nosicieli genu HD, u których nie wystąpiły jeszcze objawy. **Ken Evans** z Ontario Cancer Biomarker Network podzielił się swoimi spostrzeżeniami i poradami, które oparł na leczeniu raka, gdzie biomarkery są szeroko stosowane. **Stefan Klöppel** dokonał przeglądu postępu prac dotyczących technik obrazowania mózgu, podkreślając przy tym udział dużych badań – PREDICT-

HD oraz TRACK-HD. **Ralf Reilmann** mówił o nowościach dotyczących klinicznych biomarkerów, takich jak pomiar siły języka, jako sposobu na zmierzenie subtelnych zmian klinicznych w HD. Na końcu, **Julie Stout** mówiła o swoim „zestawie narzędzi” kognitywnych biomarkerów w HD oraz przypominała o ważnych odkryciach z PREDICT-HD i TRACK-HD.

**Patrick Weydt, Marcy McDonald, Ali Khoshnan i Thomas Moeller** mówili o zmianach zapalnych i metabolicznych w HD – jest to obszar, którym ostatnio interesują się naukowcy i który jest uznawany za coraz bardziej istotny w poszukiwaniu metod leczenia. **Khoshnan** odkryła nowe powiązania pomiędzy białkiem IKK, które sygnalizuje stan zapalny, o bardzo istotnym czynnikiem neurotroficznym pochodzenia mózgowego (BDNF) – o obydwu wiadomo, że pełnią istotną rolę w HD.

**Lynn Raymond** przez kilka lat badała ekscytotoksyczność (obumieranie neuronów spowodowane nadmierną aktywacją neuroprzekazników) w HD. Jej ostatnie badania skupiały się na rozpoznaniu, które części neuronu są odpowiedzialne za ich nadpobudliwość, a co za tym idzie – za ekscytotoksyczność. Zaprezentowała efekty swojej współpracy z Mahmoudem Pouladim z laboratorium Michaela Hayden, które sugerują, że określone dawki memantyny redukują objawy w mysim modelu choroby Huntingtona (YAC HD). Memantyna redukuje częstość wyładowań w neuronach i została zaaprobowana w Europie w leczeniu Alzheimerza. W tej chwili czynione są starania, aby rozpocząć próby kliniczne zastosowania memantyny u pacjentów z HD.

Trwają również intensywne prace nad komórkami macierzystymi. Niektórzy badacze uważają, że utracone w procesie choroby Huntingtona neurony można odtworzyć za pomocą komórek macierzystych. Druga kategoria badań dotyczy wykorzystania komórek macierzystych od dawców, z HD, w celu stworzenia dokładnych komórkowych modeli choroby. Ten drugi rodzaj badań jest mocno wspierany przez CHDI, a **Jamshid Arjomand** w skrócie zaprezentował efekty tych prac. CHDI tworzy banki komórek macierzystych, do których dostęp będą mieli wszyscy naukowcy zainteresowani badaniami. **Anselme Perrier, Clive Svendsen oraz Elena Cattaneo** mówili na temat prac nad użyciem komórek macierzystych w celu zastąpienia neuronów obumartych



z powodu HD. Ponieważ zazwyczaj nie dochodzi do tworzenia się komórek nerwowych u dorosłych, proces ten jest trudny, chociaż zaprezentowano obiecujące postępy w badaniach nad modelami zwierzęcymi.

Białko huntingtyna, które jest częścią genu HD, wchodzi w reakcje z setkami innych białek, wewnątrz komórki nerwowej. Wiele z tych innych białek „oznacza” huntingtynę poprzez dodanie do niej małej cząsteczki. Te małe cząsteczki mogą wpływać na to, gdzie znajdzie się cząsteczka huntingtyny oraz jak się zachowa, gdy dotrze na swoje miejsce. **Joan Steffan, Rona Graham** oraz **Dimitri Krainc** badają procesy, które wpływają na huntingtynę poprzez znakowanie jej. **Steffan** i **Graham** wspólnie opisali przypadek mysiego modelu HD, w którym nie wystąpiły objawy choroby, ponieważ zmieniono interakcje pomiędzy huntingtyną, a innymi białkami. Te eksperymenty sugerują, że wpływ na te procesy może okazać się skuteczną metodą leczenia HD.

Holly Kordasiewicz zaprezentowała wykład na temat postępów w pracach nad terapią opartą na wyciszaniu genów; **Pierre Krystkowiak** mówił o mutacjach receptora adenozyliny w kontekście opóźnienia początków HD; **Nellie Georgious-Karistianis** opowiadała o obrazowaniu zawartości żelaza w mózgowiu jako potencjalnym biomarkerze; **Simon Brooks** zaprezentował nowe sposoby oceny zdolności kognitywnych z użyciem mysich modeli HD; głos zabrała również **Juliette Godin**, która zidentyfikowała rolę białka beta katetyny w HD; **Alison Lashwood** mówiła o nowościach w technikach zapłodnienia in-vitro, które pozwalają rodzinom z HD mieć potomstwo nieobciążone ryzykiem zachorowania.



**Michael Hayden**  
wznosi toast

## Sesje dotyczące opieki nad chorymi

Sesje dotyczące zagadnień związanych z opieką nad chorymi odbywały się równocześnie z sesjami naukowymi i stanowiły prawdziwą skarbnicę wiedzy oraz praktycznych porad członków rodzin, opiekunów i pracowników służby zdrowia. Jedną z atrakcji była prezentacja **Sandry Kostyk**, która pokazała jak przy użyciu gry video Dance Dance Revolution można zredukować zaburzenia chodu i równowagi w HD. **Monica Busse** zaprezentowała nowe wytyczne EHDN dotyczące fizjoterapii w HD. **Oliver Quarrell** omówił zagadnienie braku wsparcia dla rodzin pacjentów z młodzieńczą postacią HD przed postawieniem diagnozy. **Bryenne Stainsby** prowadzi sieć młodych dotkniętych HD - Young People Affected by HD (ypahd.ca), która umożliwia młodym członkom rodziny wzajemną pomoc. **Warren Evans** jest mówcą motywacyjnym, któremu udało się zebrać niemal milion dolarów, aby uczcić pamięć swojej pasierbicy, zmarłej w wyniku młodzieńczej postaci HD (laurashope.com). Naukowiec **Jeff Carrol**, u którego zdiagnozowano zmutowany gen HD, opisywał osobiste doświadczenia związane z HD, a swoje przemówienie zakończył prośbą, aby polepszyć przepływ informacji pomiędzy grupami sponsorującymi badania nad HD oraz społecznością pacjentów.

## Wieczorne Wiadomości

Po raz pierwszy na światowym Kongresie, każdy dzień sesji naukowych i sesji dotyczących opieki był podsumowywany dla wszystkich uczestników w zrozumiałym języku w „Wieczornych Wiadomościach”. Korespondent wiadomości stacji NBC, **Charles Sabine**, rozpoczął sesję z reporterami **Jeffem Carrollem** i **Edem Wildem** (patrz: strona pierwsza). Nagrania video z sesji Wieczornych Wiadomości, oraz materiały dodatkowe na temat Kongresu, można obejrzeć na stronie

[www.cmmt.ubc.ca/WCHD2009-News](http://www.cmmt.ubc.ca/WCHD2009-News).

## Wyniki wyborów do Komitetu Wykonawczego EHDN oraz do Komitetu Doradczego ds. Nauki i Bioetyki sieci EHDN

Kadencja członków Komitetu Wykonawczego (EC) EHDN i Komitetu Doradczego ds. Nauki i Bioetyki (SBAC) trwa trzy lata. W tym roku dwóch członków EC i trzech członków SBAC zakończyło swoją kadencję. W sierpniu zaprezentowano kandydatów na te stanowiska na stronie EHDN, a głosowanie trwało od 1 września do 15 września. Do Komitetu EC kandydowały cztery osoby, do SBAC siedem, a w głosowaniu wzięło udział 20% Członków Zwyczajnych EHDN. Do Komitetu EC wybrano następujące

osoby: **Sheila Simpson**, Aberdeen, Wielka Brytania, **Jean-Marc Burgunder**, Bern, Szwajcaria, zaś w SBAC zasiadają: **Ralf Reilmann**, Münster, Niemcy, **Tiago Fleming Outeiro**, Lizbona, Portugalia, **Raphael M. Bonelli**, Wiedeń, Austria. EHDN bardzo wiele zawdzięcza **Stefano Di Donato** i **Janowi Rothowi**, którzy poświęcili wiele godzin pracując dla EC. EHDN dziękuje wszystkim odchodzącym członkom komitetu oraz tym, którzy zdecydowali się kandydować i jednocześnie wita zwycięzców głosowania. Strona internetowa, gdzie można nominować kandydatów do przyszłorocznych wyborów jest już dostępna. [voting/vote/001,1/survey\\_voting09](http://voting/vote/001,1/survey_voting09).

## REGISTRY version 3.0

Olivia Handley, Kierownik Projektu REGISTRY, Londyn (Wielka Brytania)

### PODGRUPY BADAŃ REGISTRY

REGISTRY version 3.0 będzie zawierać serię podgrup badań, należących do trzech głównych kategorii: charakterystyka konkretnych stopni zaawansowania HD (np. zaawansowane stadium), charakterystyka fenotypu klinicznego (np. cechy neuropsychiatryczne), oraz kwestionariusze i skale oceny klinicznej, które będą dotyczyły określonych zagadnień związanych z HD (np. jakości życia). Podgrupy badań mają na celu określić czułość, a także wiarygodność ustalonych już metod ocen, a także tych jeszcze nieustalonych, dotyczących specyficznych i rzadkich fenotypów kognitywnych, które nie znajdują obecnie odbicia w istniejących ustandaryzowanych skalach.

Ten artykuł skupia się na kategorii „charakterystyki poszczególnych stopni zaawansowania HD”. Zatwierdzenie narzędzi służących ocenie konkretnych stopni zaawansowania HD pomoże określić, czy są one przydatne dla celów klinicznych i badawczych. Obecne ustandaryzowane narzędzia oceny stosowane w ramach REGISTRY pozwalają całościowo określić częstotliwość występowania oraz nasilenie wielu objawów choroby. Pomimo tego, iż są one przydatne do ogólnej oceny objawów, nie są wystarczająco szczegółowe, aby pozwolić wyróżnić kliniczne punkty końcowe, co miałyby zastosowanie w próbach klinicznych.

Jedna z podgrup badań należy do kategorii badań nad zaawansowanym stadium HD – Advanced-HD Scale. Głównymi pomysłodawcami tej skali są Anne-Catherine Bachoud-Lévi i Katia Youssov (Créteil, Francja) oraz Raymond Roos (Leiden, Holandia). Standardowa Zunifikowana Skala Choroby Huntingtona (UHDRS) i inne metody ocen stosowane w REGISTRY nie potrafią wystarczająco dokładnie uchwycić charakterystycznych cech tego etapu choroby. Na przykład, komponent dotyczący oceny zdolności kognitywnych w skali UHDRS składa się z mierzonych na czas zadań psychomotorycznych, które nie znajdują zastosowania u pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby z powodu ich zaburzeń ruchowych i dyzartrii. Podobnie rzecz się ma w zaburzeniach komunikacji, które wykluczają metody oceny zachowania oparte na wywiadzie z pacjentem. Zadania, które wymagają aktywnego udziału pacjenta, nie będą przydatne, jeśli pacjent ma poważne problemy z poruszaniem się.



Dodatkowo, w standardzie UHDRS nie można obecnie uchwycić innych aspektów, takich jak kontrolowanie czynności fizjologicznych, które stanowi spore obciążenie dla opiekuna i zwiększa potrzebę opieki medycznej w zaawansowanym stadium HD. Skala Advanced-HD Scale została stworzona z myślą o pacjentach, u których wynik w skali TFC wyniósł  $\leq 5$ . Jej celem jest ocenić obecny stan kliniczny oraz tempo pogarszania się zdrowia pacjentów na tym etapie choroby. Skala składa się z czterech komponentów: części motorycznej (np. częstotliwość upadków, zdolność jedzenia), części behawioralnej (w oparciu o obserwacje opiekuna, oceniającego, rodziny), części kognitywnej (np. orientacja, proste polecenia) i somatycznej (np. spanie, nietrzymanie moczu). Całość zajmuje około 30 minut.

Badanie pilotażowe we francuskim i holenderskim ośrodku (dane w przygotowaniu) dało obiecujące wyniki, które sugerują, że nowa skala jest bardziej czuła niż standardowa skala UHDRS w odniesieniu do osób, u których HD jest bardziej zaawansowane i ma dobrą ocenę porównywalności. Na przykładzie walidacja tej skali będzie możliwa po przeprowadzeniu badań na większej populacji osób z HD w Europie. Iż według aktualnych wytycznych skala ta powinna być stosowana równocześnie ze skalą UHDRS i nie zastąpi jej, dopóki nie zostanie całkowicie zatwierdzona.

Skala dostępna jest w języku angielskim, francuskim i holenderskim. Grupa Robocza Zaawansowanego HD będzie organizować sesje szkoleniowe dla potencjalnych ankietowanych podczas spotkania grupy roboczej w Leiden, w Holandii (data zostanie potwierdzona później). Dalsze informacje można uzyskać kontaktując się z Marleen van Walsem, odpowiedzialną za opracowywanie podgrup badań: (marleen.walsem@euro-hd.net).

**Olivia Handley**

## Grupa Robocza ds. Terapii Neuroprotekcijnej

Joaquim Ferreira (Lizbona, Portugalia) i Ralf Reilmann (Münster, Niemcy)

### Koncepcja neuroprotekcji

Obecne terapie choroby Huntingtona (HD) zapewniają jedynie częściową kontrolę przykrych objawów choroby (np. płqsawicy, psychozy i depresji). Jest to tak zwane leczenie „objawowe”, co oznacza, że służy redukcji objawów klinicznych choroby. Korzyści takiego leczenia są tymczasowe i ustają, gdy ustaje samo leczenie. Niestety, obecnie nie ma dostępnych terapii, które mogłyby spowolnić lub zatrzymać rozwój choroby.

Nadrzędnym celem EHDN jest wspomóc opracowanie strategii terapeutycznych, które pozwoliłyby zapobiec, spowolnić lub zatrzymać początek i postęp choroby. O metodach leczenia, które przesuwają w czasie lub spowalniają postęp choroby neurodegeneracyjnej mówi się, że są „neuroprotekcijne”. Ta koncepcja jest jednak kontrowersyjna i ograniczająca, ponieważ opisuje raczej mechanizm działania, niż jego konsekwencje. Leczenie „zmieniające przebieg choroby” to szerszy termin, który jest szeroko przyjęty w świecie naukowym. Gdy używamy go w kontekście HD, koncepcja „zmiany przebiegu choroby” może opisywać działanie, które w korzystny sposób ingeruje w etiologię genetyczną lub patogenezę dotyczącą neuronów i potrafi ubiec początek choroby (u przedobjawowych nosicieli genów) lub spowolnić pogorszenie funkcjonowania (u pacjentów z objawami). Potencjalne czynniki zmieniające przebieg choroby zostały zidentyfikowane na drodze podstawowych badań i obecnie trwają prace nad próbami przedklinicznymi. W tej właśnie chwili nastąpił bardzo ważny moment, aby zdefiniować najlepszą metodologię dla prób klinicznych, które pozwolą nam na uzyskanie efektu zmiany przebiegu choroby.

### Cele

1. Poszerzyć wiedzę na temat sposobu wyboru środków farmakologicznych, które mogłyby być użyte na różnych etapach badań klinicznych;
2. Poszerzyć wiedzę na temat tego, w jaki sposób zaplanować i przeprowadzić próby kliniczne, aby zademonstrować efekt zmiany przebiegu choroby w HD oraz stworzyć zalecenia dotyczące przyszłych projektów klinicznych;
3. Stymulować i wspierać planowanie, wykonanie i analizę prób mających na celu zmianę przebiegu choroby w HD;
4. Udostępnić informacje naukowcom i ogółowi;
5. Dążyć do współpracy z partnerami w badaniach oraz z przemysłem farmaceutycznym.



© Nicolas P. Rougier. Released under the GNU General Public License

### Działania

Pod patronatem EHDN, Grupa Robocza ds. Terapii Neuroprotekcijnej zorganizowała zespół do opracowania kompleksowego przeglądu aspektów metodologicznych przydatnych w planowaniu prób potencjalnych metod leczenia zmieniających przebieg choroby. Pierwsze spotkanie odbyło się 9-10 października 2009 w Lizbonie. Głównymi poruszonymi tematami były metody leczenia HD oparte na zmianie przebiegu choroby, populacja docelowa, plan badań, czas trwania badań, propozycje analiz statystycznych, znaczące wyniki, biomarkery, oraz zastępcze punkty końcowe. Wszystkie grupy robocze EHDN, których obszar pracy obejmuje tematy przydatne w dyskusji (Fenotyp Behawioralny, Biomarkery, Fenotyp Motoryczny, Fenotyp Kognitywny, Obrazowanie i Zdolności Funkcjonowania) zostały zaproszone do aktywnego udziału poprzez swoich głównych prowadzących.

Uzgodniono, że do planowania prób klinicznych stosowane będą tylko najsolidniejsze dane naukowe. Ostateczne zalecenia będą wynikiem konsensusu pomiędzy członkami zespołu i zostaną przedstawione partnerom w badaniach oraz przemysłowi farmaceutycznemu. Planowane są również badania modelowe nad różnymi wzorcami przebiegu klinicznego choroby na podstawie danych uzyskanych w prospektywnym badaniu REGISTRY.

Więcej informacji można uzyskać kontaktując się z: Joaquimem Ferreira ([joaquimjferreira@net.sapo.pt](mailto:joaquimjferreira@net.sapo.pt)) lub Ralfem Reilmannem ([r.reilmann@uni-muenster.de](mailto:r.reilmann@uni-muenster.de)).

## Grupa Robocza ds. Fenotypu Behawioralnego

David Craufurd (Manchester, Wielka Brytania), Matthias Dose (Taufkirchen, Niemcy) i Marlene van Walsem (Oslo, Norwegia)

Problemy behawioralne, takie jak depresja, niepokój, drażliwość, czy apatia powszechnie występują w chorobie Huntingtona (HD) i często są źródłem większych problemów dla pacjentów i ich rodzin, niż są zaburzenia poruszania się i zaburzenia poznawcze. Istotne jest, że objawy behawioralne poddają się aktualnie dostępnemu leczeniu

### Cele

Głównym celem Grupy Roboczej ds. Fenotypu Behawioralnego jest opracowanie i zatwierdzenie odpowiednich narzędzi oceny. Jest to istotne ponieważ większość istniejących skali psychiatrycznych zostało opracowanych z myślą o innych schorzeniach i mogą one nie być wiarygodne w odniesieniu do postępujących chorób neurodegeneracyjnych. Naszym celem jest również zbadać fenotyp behawioralny oraz promować lepsze metody leczenia objawowego

### Projekty

Nasz pierwszy projekt miał za zadanie poprawić część oceny behawioralnej w Zunifikowanej Skali Choroby Huntingtona (UHDRS). Nowa skrócona wersja skali Problem Behaviours Assessment (PBA-s) ma podobne elementy do UHDRS, ale używa bardziej jasnych kryteriów punktowania niż pierwotny test PBA. Aby poprawić wiarygodność i łatwość stosowania, wprowadziliśmy również lepsze szkolenia dla oceniających. W TRACK-HD skala PBA wykazywała dobrą ocenę porównywalności w trzech językach używanych w badaniu (holenderskim, angielskim, francuskim). Prace nad tłumaczeniem na inne języki są zaawansowane i wszystkie ośrodki w REGISTRY version 3.0 przestawią się na PBA-s, kiedy ich oceniający przejdą już szkolenia. Oceniający będą otrzymywać certyfikaty na podstawie prawidłowo punktowanych trzech nagranych wywiadów, tak jak to obecnie ma miejsce w przypadku oceniających zdolności motoryczne, zaś od 2011 roku poprosimy również oceniających problemy behawioralne o przekazanie nam jednego ze swoich wywiadów z pacjentem w celu sprawdzenia punktacji.

Pracujemy nad skalami samo opisu. Hugh Rickards i Jenny Keylock (Birmingham, Wielka Brytania) porównali Skalę Depresji Becka (BDI / BDI-II) i Szpitalną Skalę Łęku i Depresji (HADS) u pacjentów z HD ze sprawdzonym i rzetelnym wywiadem dotyczącym chorób depresyjnych. Skala HADS sprawdziła się lepiej niż BDI/BDI-II i zostanie zarekomendowana jako skala samooceny objawów afektywnych w REGISTRY v.3.0. Trwają prace nad skalami dotyczącymi drażliwości i apatii.

### Leczenie objawowe

Opublikowana podstawa dowodowa dotycząca leczenia objawowego w HD jest mało rzetelna, zaś dane dotyczące przepisywanych leków różnią się znacznie w zależności od krajów i specjalizacji. Istnieje nagła potrzeba badań w tym obszarze. We współpracy z Grupą Roboczą ds. Badań Objawowych i Terapii, zaproponowaliśmy przeprowadzenie próby klinicznej z bupropionem w leczeniu apatii (była o tym mowa w numerze 6 biuletynu z czerwca 2009 roku) i wkrótce rozpocznie się rekrutacja pacjentów. Kolejny wspólny projekt z naszymi kolegami z Huntington Study Group oraz fundacją CHDI, powstaje przy użyciu tzw. „metody delfickiej”<sup>\*</sup> i zakłada przeprowadzenie ankiety wśród klinicystów zajmujących się HD odnośnie ich praktyki oraz poglądów na temat skuteczności dostępnych metod leczenia. Ankiety posłużą do podsumowania wytycznych dotyczących obecnych metod leczenia objawowego zaburzeń behawioralnych w HD.

### Członkostwo

W naszej grupie znajduje się około 30 aktywnych członków (wszystkich razem jest 80) i zazwyczaj spotykamy się dwa razy w roku, na spotkaniu plenarnym EHDN oraz w marcu. Zainteresowanych uzyskaniem dodatkowych informacji zachęcamy do skontaktowania się z: Davidem Craufurdem ([david.craufurd@manchester.ac.uk](mailto:david.craufurd@manchester.ac.uk)), Matthiasem Dosem ([m.dose@iak-kt.de](mailto:m.dose@iak-kt.de)) lub Marleen van Walsem ([marleen.walsem@rikshospitalet.no](mailto:marleen.walsem@rikshospitalet.no)).

<sup>\*</sup>Metoda delficka oparta jest na uporządkowanym procesie zbierania wiedzy od grupy ekspertów poprzez serię kwestionariuszy uzupełnionych kontrolowaną informacją zwrotną.



Wersja online skali dotyczącej oceny problemów behawioralnych

## Wzajemne oddziaływanie normalnego i zmutowanego HTT nasila objawy kliniczne oraz przyspiesza postęp choroby Huntingтона

N. Ahmad Aziz I in., *Neurology* (2009), 73: 1280-1285

**Prawidłowy allel genu HD (HTT) może mieć związek z patogenezą HD.**

### Podstawowe informacje

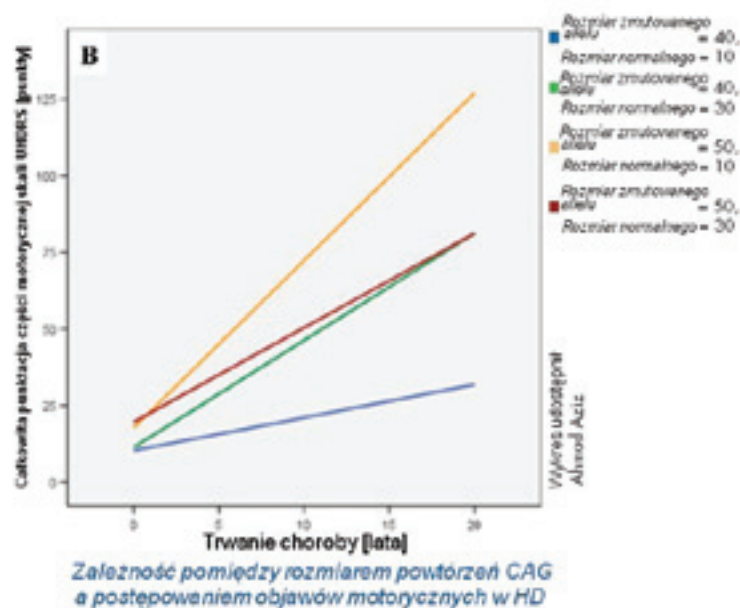
Wykazano, że długość powtórzeń CAG, oprócz wpływu na wiek początku objawów choroby Huntingтона, ma również bezpośredni związek z szybkością postępu choroby. Istnieje możliwość, że interakcje pomiędzy zmutowanymi i normalnymi allelami HTT mogą przyspieszać początek choroby. W niżej opisanym badaniu sprawdzono czy te interakcje mogą wpływać na wiek zachorowania, stopień nasilenia objawów oraz szybkość postępu choroby. Zbadano również ich wpływ na stopień nasilenia zmian patologicznych w mózgu u przedobjawowych nosicieli mutacji HD.

### Materiał i metody

Badana grupa składała się z 912 pacjentów z HD, którzy włączeni są w projekt REGISTRY, zawierający dane dotyczące wieku początku objawów oraz długości powtórzeń CAG dla obu alleli. Ocena nasilenia objawów klinicznych oraz postępu choroby została dokonana na 512 pacjentach na podstawie danych UHDRS\* (skale motoryczne, kognitywne, behawioralne i dotyczące ogólnego funkcjonowania) oraz wagi ciała z dwóch, lub więcej, rocznych wizyt. Objętości zwojów podstawy mózgu zostały określone metodą rezonansu magnetycznego w przypadku 16 nosicieli genu z Leiden University Medical Center, u których jeszcze nie wystąpiły objawy. Wpływ interakcji zmutowanego i normalnego powtórzenia CAG na początek choroby u osób z objawami oraz na patologię mózgu (oceniając na podstawie obrazowania rezonansu magnetycznego) u osób bez objawów, został przeanalizowany przy użyciu wielokrotnej regresji liniowej, gdzie za zmienne zależne przyjęto kolejno wiek, w którym rozpoczęła się choroba i objętość zwojów podstawy mózgu. Wielkość normalnych i zmutowanych powtórzeń CAG i ich interakcje były zmiennymi niezależnymi. Wpływ tych interakcji na postęp choroby był badany za pomocą mieszanych modeli liniowych z wynikami klinicznymi jako zmiennymi zależnymi, oraz trwaniem choroby, rozmiarem obu alleli oraz ich interakcjami jako zmiennymi niezależnymi.

### Wyniki

Zależności pomiędzy zmutowanymi i normalnymi allelami HTT istotnie wpływają na początek choroby ( $p = 0.001$ ). Im większa liczba CAG w prawidłowym allelu, tym mniejszy wpływ wielkości powtórzenia



zmutowanego CAG na wiek, początku choroby. Zależność pomiędzy obydwoimi allelami ma również związek z pogorszeniem się zdolności motorycznych, poznawczych i funkcjonowania (wszystkie  $p < 0.05$ ), ale nie z nasileniem objawów behawioralnych, czy wskaźnikiem masy ciała. Podobnie, im wyższa liczba CAG w normalnym allelu, tym słabsze oddziaływanie zmutowanego allelu na postęp choroby (widoczne w całkowitym wyniku motorycznym). U pacjentów, u których obecne były mniejsze ilości powtórzeń CAG w obrębie zmutowanego genu, wzrost ilości powtórzeń w prawidłowym allelu wiązał się z większym nasileniem objawów oraz szybszym postępowaniem choroby. U osób, u których obecne były większe ilości powtórzeń CAG w zmutowanym allelu, zwiększenie ilości powtórzeń CAG allelu prawidłowego wiązało się z mniejszym nasileniem objawów. U pacjentów przedobjawowych, stwierdzono istotny związek pomiędzy nasileniem interakcji alleli a objętością skorupy i całkowitą objętością zwojów podstawy mózgu (w obydwu przypadkach  $p < 0.05$ ).

### Wnioski

Wzrost ilości powtórzeń CAG w obrębie normalnego allelu HTT zmniejsza wpływ zmutowanego allelu na początek choroby, nasilenie oraz tempo progresji. Mechanizm, który za tym stoi może wiązać się z konkurencyjnym oddziaływaniem pomiędzy domenami poliglutaminowymi zmutowanej i normalnej huntingtyny, funkcjonowaniem mitochondriów, transkrypcją genów lub agregacją białek. Dokładny mechanizm tych interakcji wciąż pozostaje nieznanym.

## Wzrost ilości powtórzeń CAG w mózgu związany jest z wcześniejszym początkiem choroby Huntingtona

Meera Swami in in., *Human Molecular Genetics* (2009), 18: 3039-3047

**Niniejsze badanie sprawdzało związek pomiędzy długością powtórzeń CAG w genie HTT w korze mózgowej pacjentów z HD post mortem, a wiekiem, w którym pacjenci zaczęli chorować. Zmienność liczby powtórzeń w komórkach somatycznych miała związek z początkiem choroby. W przypadku zachorowania we wcześniejszym wieku w komórkach mózgowych obecne były większe ilości powtórzeń CAG.**

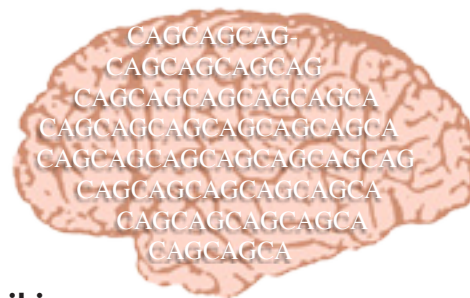
### Podstawowe informacje

Istnieje negatywna korelacja pomiędzy długością powtórzeń CAG a wiekiem, w którym rozpoczyna się choroba Huntingtona (HD). Jednakże długość powtórzeń CAG odpowiada za 50-70% zmienności dotyczącej wieku początku choroby, na który dodatkowy wpływ mają czynniki genetyczne i środowiskowe.

Wcześniejsze badania pokazały, że w HD ilość powtórzeń CAG jest somatycznie niestabilna. Oznacza to, że długość genu ma skłonność do zwiększania się w miarę upływu czasu. Ta niestabilność jest tkankowo swoista i jest wyraźna w prądkowiu i korze mózgowej, a więc w obszarach najbardziej uszkodzonych przez HD. Autorzy tego artykułu zadali pytanie, czy niestabilność somatyczna ilości powtórzeń CAG w mózgu ma znaczenie w patogenezie HD, jako czynnik wpływający na wiek początku choroby.

### Badane osoby oraz metody

Niestabilność somatyczna CAG została zbadana w mózgach 48 pacjentów dotkniętych HD, dla których wiek początku choroby najbardziej odstawał od tego, który przewidywano na podstawie długości powtórzeń CAG konstytutywnych zmutowanych HTT. Zbadano więc przypadki, w których choroba rozpoczęła się niezwykle wcześnie lub bardzo późno (24 pacjentów w każdej z dwóch grup). Długość powtórzeń CAG została określona badaniem PCR małej puli genomowego DNA wyizolowanego z kory czołowej. Konstytutywne ilości powtórzeń CAG zostały określone na podstawie mózdkowego DNA, w których są somatycznie stabilne.



### Wyniki

Zmutowane allele genu HD charakteryzowały się różnym stopniem niestabilności somatycznej w próbkach kory mózgowej u wszystkich 48 badanych. W większości przypadków, niestabilność przybrała formę wzrostu ilości powtórzeń (por. tabela).

Częstotliwość zmian zmutowanego HTT długości powtórzeń CAG w korze mózgowej u 48 pacjentów dotkniętych HD

Zdarzenie	Zmiana w liczbie CAG	Częstotliwość
Redukcja	< 0	14,6%
Bez zmian	0	34,6%
Ekspansja	≥ 1	50,8%
	≥ 5	22,1%
	≥ 10	11,1%
	≥ 20	5,23%
	≥ 40	0,38%

Dostosowano na podstawie Tabeli 2 z oryginalnej publikacji

Nie było różnic pomiędzy grupami pacjentów w bardzo młodym i bardzo późnym wieku w zakresie średniej wielkości zwiększenia liczby powtórzeń, całkowitej częstości występowania zjawiska wydłużenia liczby powtórzeń lub zwiększenia ilości powtórzeń o więcej niż 10. Istniała jednak znacząca różnica w wielkości średniej maksymalnej ekspansji genu dla obydwu grup (bardzo młodzi pacjenci: średnio 42 CAG, zakres 24-68 CAG); bardzo starzy: średnio 29 CAG, zakres 12-44 CAG). Analiza statystyczna potwierdziła, że większe ekspansje somatyczne były w znaczącym sposób związane z wcześniejszym początkiem choroby, niezależnie od jakichkolwiek efektów długości powtórzeń konstytutywnego CAG, niestabilności somatycznej, czy wieku początku choroby.

### Wnioski

Niestabilność somatyczna powtórzeń CAG może mieć wpływ na patogenezę HD, niezależnie od konstytucyjnej liczby powtórzeń CAG. Dlatego też czynniki, które decydują o niestabilności somatycznej u pacjentów z HD, mogą mieć wpływ na patogenezę choroby i odwrotnie, czynniki modyfikujące chorobę mogą wpływać na niestabilność somatyczną. Geny, co do których przewiduje się, że mogą zmienić niestabilność somatyczną, mogłyby być przedmiotem podobnych badań jako potencjalne czynniki mające wpływ na wiek początku choroby.



## Badania asocjacyjne całego genomu pomagają zidentyfikować zmienne w genie *CLU* i genie *PICALM* związane z chorobą Alzheimera

Denise Harold i in., *Nature Genetics* (2009), 41: 1088-1093

## Badania asocjacyjne całego genomu pomagają zidentyfikować zmienne w genie *CLU* i genie *CR1* związane z chorobą Alzheimera

Jean-Charles Lambert i in., *Nature Genetics* (2009), 41: 1094-1099

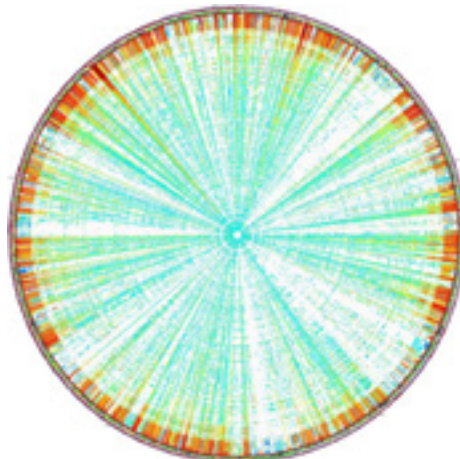
**Krok milowy w badaniach nad demencją: udało się zidentyfikować trzy nowe genetyczne czynniki ryzyka zachorowania na chorobą Alzheimera dzięki badaniom asocjacyjnym całego genomu.**

### Podstawowe informacje

Choroba Alzheimera (AD) jest najpowszechniejszym rodzajem demencji u osób starszych, i charakteryzuje się gromadzeniem się płytek amyloidu oraz obecnością splotów neurofibrylarnych w mózgu. Genetyczna skłonność do zachorowania na AD jest bardzo złożona. Odkryto trzy geny, które, gdy są zmutowane, powodują rzadką wczesną rodzinną postacią choroby. Są to prekursorzy białka amyloidu, presenilina 1 i presenilina 2. Gen kodujący apolipoproteinę E (APOE) został zidentyfikowany jako czynnik ryzyka dla powszechniej występującej późnej postaci AD i był jedynym znanym czynnikiem modyfikującym dla tej postaci choroby. Możliwość zidentyfikowania dodatkowych genów modyfikujących dla AD była ograniczona przez małe grupy chorych oraz niemożność powtórzenia pierwotnych odkryć. Większe badania asocjacyjne całego genomu (genome Wide association studies - GWAS) mają za zadanie zidentyfikować czynniki ryzyka genetycznego, które mają niewielki wpływ na chorobę.

### Badane osoby oraz metody

Harold i in. (Cardiff University, Wielka Brytania) zorganizowali badania GWAS przy pomocy konsorcjum składającego się z 80 uczonych z 11 instytucji w Europie i Stanach Zjednoczonych. W pierwszej analizie badaniem objęto 4000 pacjentów z AD oraz 8000 osób kontrolnych. Osoby te zostały genotypowane za



cs.umd.edu/viz4all

pomocą mikromacierzy DNA zawierających 530.000 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP). Najlepsze wyniki z tej rundy zostały sprawdzone w oddzielnym zestawie replikacji 2.000 przypadków AD i 2.300 osób kontrolnych. Oprócz APOE, badanie wykryło dwa geny w znaczący sposób związane z AD: *CLU*, który koduje clusterin (apolipoproteinę J) oraz *PICALM*, który koduje fosfatidylinositol-binding clathrin assembly protein.

Wyniki dla 13 SNP z czego jeden (*CR1*) koduje receptor dopełniacza typ 1 znajdowały się

nieco poniżej granicy istotności statystycznej. Drugie badanie GWAS (Lambert i in.) było badaniem europejskim prowadzonym przez INSERM, Instytut Pasteura i Uniwersytet Lille (Francja). Na badanie przypadło 2.000 przypadków AD i 5.300 kontrolnych w „zestawie do odkrycia”, zaś w zestawie do replikacji było 4.000 przypadków AD i 3.300 próbek kontrolnych z 15 ośrodków w Europie. Przy użyciu mikromacierzy DNA z 540.000 SNP, badanie wykryło również to, że *CLU* i *CR1* stanowią czynniki ryzyka genetycznego w AD.

### Wyniki

Powyższe badania zidentyfikowały trzy nowe czynniki ryzyka genetycznego zachorowania na AD. *CLU* jest wielofunkcyjnym chaperonem związanym z regulacją agregacji, odkładania oraz tempa usuwania  $\beta$  amyloidu, co może również wpływać na procesy aktywacji dopełniacza. *PICALM* związany jest również z endocytozą zależną od klatryny, bardzo istotnym elementem procesie w wewnątrzkomórkowego transportu białek i lipidów, (czynniki odżywcze, czynniki wzrostu czy neuroprzekazniki). *CR1* jest receptorem dopełniacza. Wykrycie związków pomiędzy AD a genami dla *CR1* i *CLU* potwierdza duże znaczenie stanu zapalnego i nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej dla patogenezy chorób neurodegeneracyjnych.

### Znaczenie dla badań nad HD

Badania GWAS stanowią użyteczne narzędzie dla identyfikacji genów, które stanowią czynniki ryzyka chorób i podkreślają znaczenie badań prowadzonych na dużych grupach chorych. Co ciekawe, podwyższony poziom apolipoproteiny J został zauważony w próbkach osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z chorobą Huntingtona (HD) (Dalrymple i in., *J. Prot. Res.* 2007, 6: 2833-40). Próbkki krwi zostały pobrane w ramach projektu REGISTRY, a DNA zostanie wykorzystane dla badań GWAS nad HD, które fundowane są przez CHDI Foundation i koordynowane przez Grupą Roboczą ds. Modyfikatorów Genetycznych przy współpracy z naszymi kolegami z USA. W pierwszej części badania około 2000-3000 próbek z Europy będzie poddanych genotypowaniu.

## Kalendarz spotkań 2009/2010

<b>Wrz 12-15</b>	Wrz 12-15 4ty Światowy Kongres Choroby Huntingtona, Vancouver, BC, Kanada, <a href="http://www.worldcongress-hd.net">http://www.worldcongress-hd.net</a>	<b>2010</b>	
<b>Wrz 12-15</b>	13ty Kongres Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS), Florencja, Włoch <a href="http://efns2009.efns.org/">http://efns2009.efns.org/</a>	<b>Lut 8-11</b>	5ta Doroczna Konferencja CHDI Terapeutyki empirycznej Choroby Huntingtona, Palm Springs, USA
<b>Wrz 12-16</b>	22ie Europejskie Kolegium Neuropsychofarmakologii (ECNP), Istanbuł, Turcja <a href="http://www.ecnp.eu/emc.asp?pagelid=1196">http://www.ecnp.eu/emc.asp?pagelid=1196</a>	<b>Lut 28-Mar 2</b>	18ty Europejski Kongres Psychiatrii, Monachium, Niemcy <a href="http://www2.kenes.com/epa/Pages/home.aspx">http://www2.kenes.com/epa/Pages/home.aspx</a>
<b>Wrz 23-26</b>	82gi Kongres Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego (DGN), Nurembergia, Niemcy <a href="http://www.dgn2009.de/">http://www.dgn2009.de/</a>	<b>Mar 06-10</b>	41sze Doroczne Spotkanie Amerykańskiego Towarzystwa Neurochemicznego, Santa Fe, NM, USA <a href="http://asneurochem.org/2010Meeting/ASN2010.htm">http://asneurochem.org/2010Meeting/ASN2010.htm</a>
<b>Paź 8-11</b>	3ci Światowy Kongres dotyczący Kontrowersji w Neurologii (CONy), Praga, Czech <a href="http://www.comtecmed.com/cony/2009/">http://www.comtecmed.com/cony/2009/</a>	<b>Mar 09-13</b>	10ta Międzynarodowa Konferencja dot. Alzheimerera i Choroby Parkinsona, Barcelona, Hiszpania <a href="http://www.kenes.com/adpd/">http://www.kenes.com/adpd/</a>
<b>Paź 11</b>	23ie Doroczne Sympozjum Etiologii, Patogenezy i Leczenia Choroby Parkinsona oraz Innych Zaburzeń Ruchu (HSG/PSG/MDS), Baltimore, MD, USA <a href="http://www.parkinson-study-group.org/">http://www.parkinson-study-group.org/</a>	<b>Mar 10-13</b>	25ta Międzynarodowa Konferencja dot. Alzheimerera, Saloniki, Grecja <a href="http://www.adi2010.org/">http://www.adi2010.org/</a>
<b>Paź 17-21</b>	Neuroscience 2009 –39te Doroczne Spotkanie Towarzystwa Neurobiologicznego, Chicago, IL, USA <a href="http://www.sfn.org/am2009/">http://www.sfn.org/am2009/</a>	<b>Kwi 10-17</b>	2010 Doroczne Spotkanie Amerykańskiej Akademii Neurologii, Toronto, Kanada <a href="http://www.aan.com/go/am10">http://www.aan.com/go/am10</a>
<b>Paź 20-24</b>	59te Doroczne Spotkanie Amerykańskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (ASHG), Honolulu, HI, USA <a href="http://www.ashg.org/2009meeting/">http://www.ashg.org/2009meeting/</a>	<b>Cze 13-17</b>	14ty Międzynarodowy Kongres Choroby Parkinsona i Chorób Ruchu, Buenos Aires, Argentyna <a href="http://www.movementdisorders.org/congress/congress10/">http://www.movementdisorders.org/congress/congress10/</a>
<b>Paź 24-30</b>	19ty Światowy Kongres Neurologii, Bangkok, Tajlandia <a href="http://www.wcn2009bangkok.com/">http://www.wcn2009bangkok.com/</a>	<b>Cze 19-23</b>	20te Spotkanie Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego (ENS), Berlin, Niemcy <a href="http://www.congrex.ch/ens2010/">http://www.congrex.ch/ens2010/</a>
<b>Lis 21</b>	3ie Sympozjum Badań Klinicznych nad Chorobą Huntingtona, Baltimore, MD, USA <a href="http://www.huntington-study-group.org/News-Events/EventsUpcomingMeetings/Huntington-DiseaseClinicalResearchSymposium/tabid/62/Default.aspx">http://www.huntington-study-group.org/News-Events/EventsUpcomingMeetings/Huntington-DiseaseClinicalResearchSymposium/tabid/62/Default.aspx</a>	<b>Wrz 2-5</b>	6te Spotkanie Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona, Praga, Czechy
<b>Gru 3-6</b>	4ty Międzynarodowy Kongres Mózgu i Zachowania & 17ta Konferencja w Salonikach Południowowschodniego Europejskiego Towarzystwa Neurologii i Psychiatrii, Saloniki, Grecja <a href="http://www.isbb.gr/">http://www.isbb.gr/</a>		
<b>Gru 13-16</b>	XVIII Światowy Kongres Federacji Neurologii nt. Choroby Parkinson i Związanych Schorzeń, Miami, FL, USA <a href="http://www2.kenes.com/parkinson/Pages/Home.aspx">http://www2.kenes.com/parkinson/Pages/Home.aspx</a>		