

Μία πρόσφατη (Μάιος 2023) μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε στο The Lancet Neurology* επιβεβαιώνει ότι η παθολογική συσσωρευμένη α-συνουκλεΐνη , ένα βασικό παθολογοανατομικό (pathology) χαρακτηριστικό της νόσου του Πάρκινσον (ΝΠ) μπορεί τώρα να ανιχνευθεί με εξέταση του ENY. Η μελέτη αυτή η οποία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) περιελάμβανε 1123 συμμετέχοντες που εντάχθηκαν μεταξύ Ιουλίου 2010 και Ιουλίου 2019, από τους οποίους 545 είχαν ΝΠ, 163 ήταν υγιείς μάρτυρες, 54 ήταν συμμετέχοντες με αρνητικά σπινθηρογράφηματα βασικών γαγγλίων εγκεφάλου (DAT-SCAN), 51 χαρακτηρίστηκαν με πρόδρομη νόσο και 310 ήταν υγιείς φορείς (LRRK2 & GBA variants).

Το νέο τεστ, γνωστό ως alpha-synuclein seed amplification assay (αSyn-SAA), έδειξε ευαισθησία για τη νόσο του Πάρκινσον 87,7% (95% CI 84,9-90,5) και ειδικότητα για υγιείς μάρτυρες που αγγίζει το 96,3% (93,4-99,2). Τα ευρήματα επίσης αναδεικνύουν διαφορές μεταξύ των Παρκινσονικών υποτύπων αλλά και μεταξύ των ατόμων με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, παρέχοντας ένα νέο εργαλείο για προσεγγίσεις ιατρικής ακριβείας, έγκαιρη ανίχνευση, πρώιμη παρέμβαση και βελτιωμένο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών. Οι συγγραφείς παρουσίασαν εντυπωσιακά δεδομένα σε σχέση με τη διαταραχές ή την πλήρη απώλεια όσφρησης και φορείς μετάλλαξης στο γονίδιο LRRK2. Η ανάλυση διέγνωσε με ακρίβεια νόσο στο 99% (274 από 278) των ατόμων με απώλεια όσφρησης και σποραδική ΝΠ (χωρίς γνωστή αιτιολογική γενετική μετάλλαξη). Το ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων ήταν χαμηλότερο σε άτομα με νόσο Πάρκινσον και μετάλλαξη LRRK2 [68% (83 από 123)]. Τα θετικά αποτελέσματα ήταν επίσης χαμηλότερα σε άτομα με σποραδική ΝΠ χωρίς οσφρητικό έλλειμμα (78%). Τα άτομα με ΝΠ, μετάλλαξη LRRK2 και φυσιολογική ικανότητα όσφρησης ήταν ακόμη λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν θετικά αποτελέσματα. Αυτό ίσχυε ιδιαίτερα για τις γυναίκες. Μόνο το 12,5% των θηλυκών σε αυτόν τον πληθυσμό (τρεις από 24) εμφάνισαν θετικό τεστ. Σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον που συμμετείχαν στο PPMI και συναίνεσαν στη μετά θάνατο βιοψία, είχαν άπαντες (14) θετικό τεστ και αντίστοιχα έδειξαν τυπική παθολόγο-ανατομική εικόνα συσώρευσης παθολογικής α-συνουκλεΐνης στον εγκέφαλο. Ο μοναδικός τέτοιος συμμετέχων ασθενής που δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα ανάλυσης ήταν φορέας μετάλλαξης LRRK2 με διατηρημένη όσφρηση.

Τα εν λόγω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι δεν σχετίζονται όλες οι περιπτώσεις με συμπτωματολογία Πάρκινσον με τη συσώρευση άλφα-συνουκλεΐνης και ότι ειδικότερα οι φορείς της παραλλαγής LRRK2, μπορεί να μην εμφανίζουν αυτήν την παθολογοανατομική (pathology) διεργασία. Τα δεδομένα αυτά ανοίγουν νέους δρόμους έρευνας προς θεραπείες που θα ωφελήσουν περισσότερα άτομα με ΝΠ. Θα επιτρέψουν επίσης το σχεδιασμό πιο στοχευμένων μελετών σε σχέση με τις διεργασίες και τις μεταβολές σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο που εμφανίζονται στη νόσο του Πάρκινσον τη σχετιζόμενη με τη μετάλλαξη LRRK2, κάποιες από τις οποίες μπορεί να είναι προστατευτικές έναντι της

δυσλειτουργίας της α-συνουκλεΐνης και της επακόλουθης τοξικής δράσης παραγόντων που οδηγούν στην Πάρκινσον.

Με την αSyn-SAA ελέγχθηκαν επίσης υγιή άτομα που έχουν ενταχθεί στο PPMI αλλά εμφανίζουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο του Πάρκινσον λόγω γενετικών μεταλλάξεων, απώλειας όσφρησης ή διαγνωσμένης διαταραχής συμπεριφοράς ύπνου REM (RBD). Τα περισσότερα άτομα με οσφρητικό έλλειμμα [88% (16 από 18)] ή RBD [84% (28 από 33)] έδειξαν θετικά αποτελέσματα. 25 (8%) από 310 φορείς (14 από 159 [9%] LRRK2 και 11 από 151 [7%] GBA) ήταν θετικοί. Οι συγγραφείς συνέκριναν επίσης τα αποτελέσματα με σπινθηρογραφήματα μεταφορέα ντοπαμίνης (DAT-SCAN) βασικών γαγγλίων εγκεφάλου. Ως γνωστό δυσλειτουργία (μειωμένη πρόσληψη) του συστήματος μεταφορέα ντοπαμίνης αντιστοιχεί με εκφύλιση του ντοπαμινεργικού συστήματος, χαρακτηριστικό της ΝΠ, ακόμη και σε προκλινικό στάδιο. Μόνο περίπου το 30% των ατόμων σε κίνδυνο για ΝΠ με θετικό αSyn-SAA τεστ είχαν επίσης σημαντικό ντοπαμινεργικό έλλειμα. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η παθολογία της α-συνουκλεΐνης θα μπορούσε να ανιχνευθεί με αυτή την μέθοδο νωρίτερα από ό,τι φαίνεται το ντοπαμινεργικό έλλειμα με την απεικόνιση DAT-SCAN, επεκτείνοντας το παράθυρο στο οποίο μπορεί να είναι δυνατή η παρέμβαση με προληπτικές θεραπείες

** Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, Farris CM, Ma Y, Urenia PA, Nguyen H, Alcalay RN, Chahine LM, Foroud T, Galasko D, Kiebertz K, Merchant K, Mollenhauer B, Poston KL, Seibyl J, Simuni T, Tanner CM, Weintraub D, Videnovic A, Choi SH, Kurth R, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Frasier M, Oliveira LMA, Hutten SJ, Sherer T, Marek K, Soto C; Parkinson's Progression Markers Initiative. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α-synuclein seed amplification: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2023 May;22(5):407-417. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00109-6. PMID: 37059509.*

Επιμέλεια

Εκπρόσωπος Κλάδου Κινητικών Διαταραχών

Παντελής Στάθης