



Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.
И.П.Павлова
Кафедра неврологии и мануальной медицины



Боковой амиотрофический склероз. Современное состояние проблемы.

Чербило Карина Константиновна

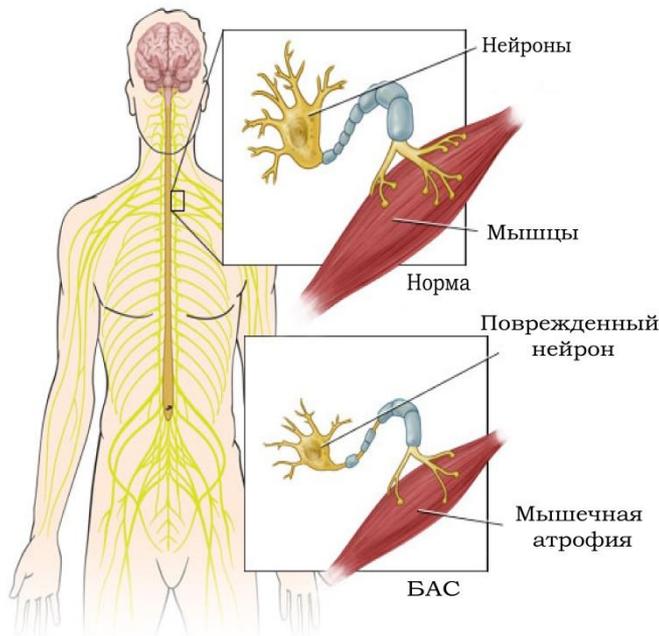
Студент 5 курса лечебного факультета ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

Научный руководитель: Сергей Валентинович Зевахин - к.м.н., асс. кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова.

Санкт-Петербург, 2021

БАС

БАС – боковой амиотрофический склероз, относящийся к группе болезней мотонейронов.



Нейродегенеративное
заболевание

Поражение центрального и
периферического нейрона

Встречается в любом
возрасте

История открытия

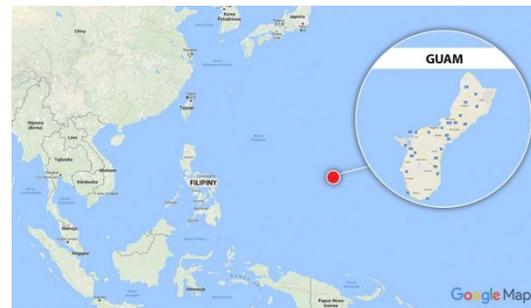
1824 г.
Чарльз Белл



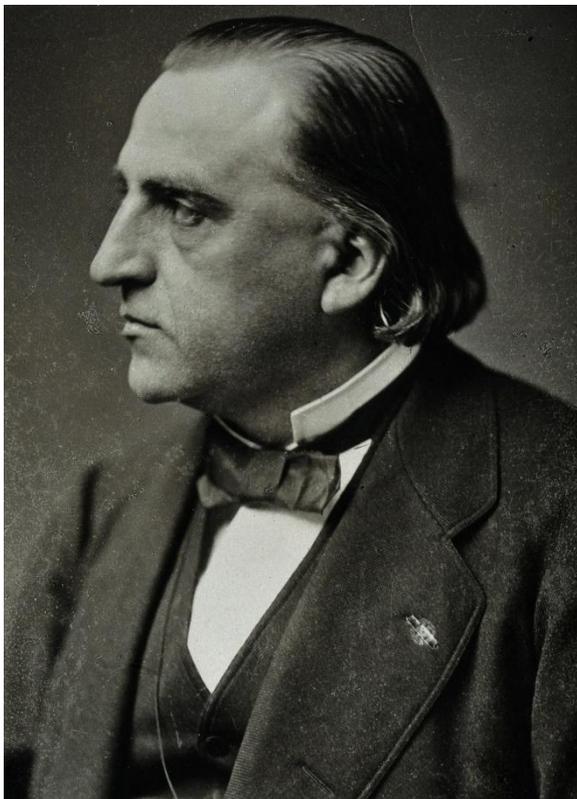
1869-1874 гг.
БАС
Жан-Мартен Шарко

1850 г.
ПМА
Франсуа-
Амилкар Аран

1961 г.
«Эндемичный»
БАС на о.Гуам



Жан-Мартен Шарко



Первым установил взаимосвязь между симптомами заболевания, локализацией поражения и находками при аутопсии.

1874 г. – ввел термин боковой амиотрофический склероз или БАС (ALS, amyotrophic lateral sclerosis)

L. P. Rowland. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. Arch Neurol. 2001 Mar;58(3):512-5. doi: 10.1001/archneur.58.3.512.

Болезнь Герига

«Yet today I consider myself the luckiest man on the face of the earth» Lou Gehrig.

В США БАС носит имя знаменитого бейсболиста, ставшего своеобразным символом своей эпохи.

Лу Гериг скончался в возрасте 37 лет.



Генри А. Уолесс



Бывшему вице-президенту США диагноз БАС был поставлен в возрасте 76 лет. Продолжительность заболевания составила 1 год.

Дмитрий Шостакович

Страдал БАС
известный русский
композитор Дмитрий
Дмитриевич
Шостакович.

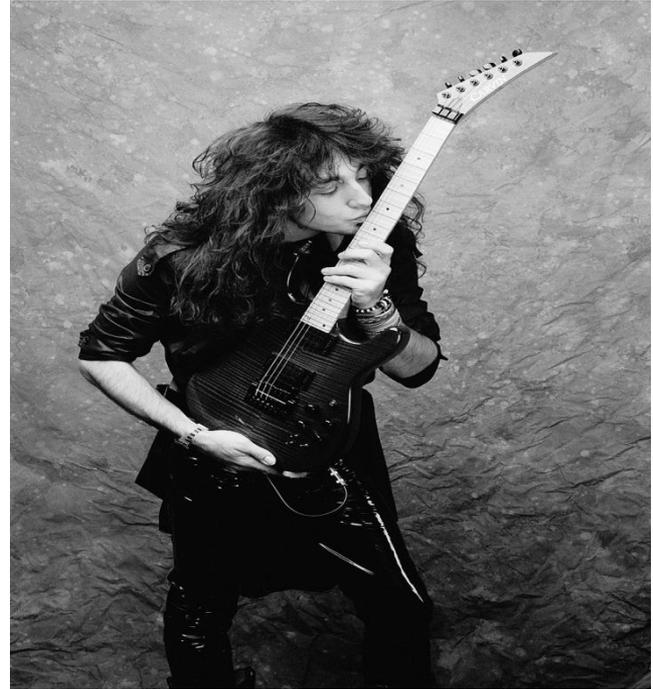


Загадка БАС

Стивен Хокинг (британский физик)



Джейсон Беккер (американский рок-музыкант)



Хотя средняя продолжительность заболевания составляет от 3 до 5 лет, продолжительность жизни Хокинга и Беккера с диагнозом БАС составляет более нескольких десятков лет.

Благотворительные фонды

- Благотворительный фонд помощи людям с БАС и другими нейромышечными заболеваниями «Живи сейчас»



- Благотворительный фонд помощи больным боковым амиотрофическим склерозом имени Нины Ивановны Левицкой

- ALS Association – американская некоммерческая организация



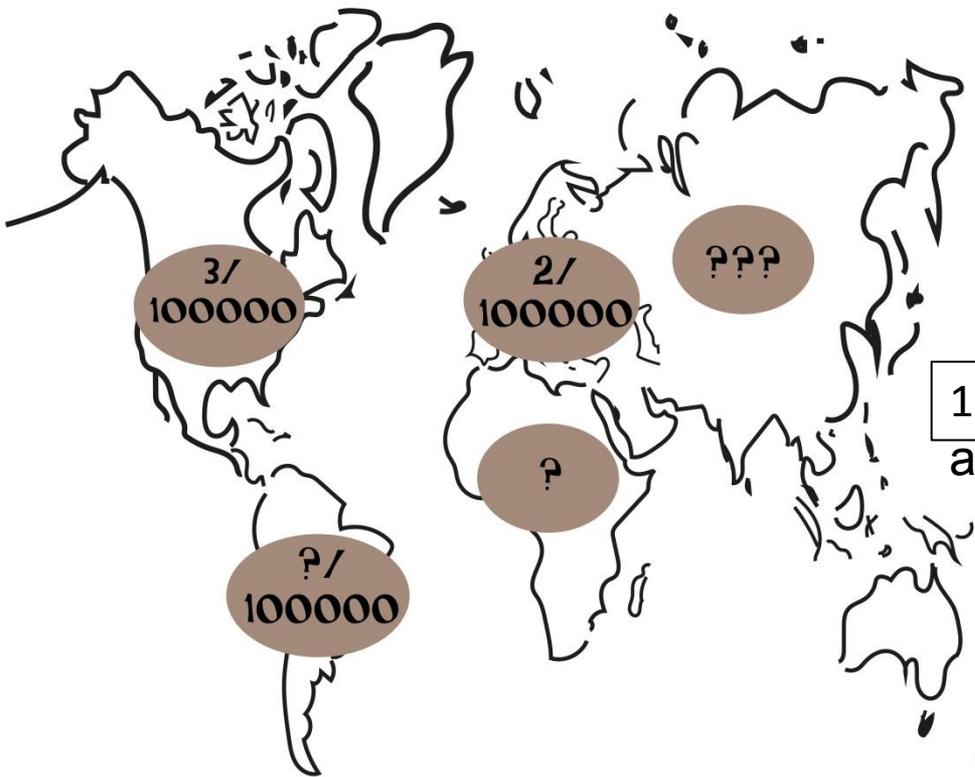
Акции по привлечению внимания к проблеме



Социальная реклама голландского фонда ALS Foundation Netherlands, направленная на увеличение осведомленности о БАС

Акция Ice Bucket Challenge летом 2014 года. Благодаря этой акции удалось собрать больше 100 миллионов долларов. Однако, несмотря на популярность акции, по статистике (Британия) лишь каждый десятый участник акции пожертвовал деньги в фонд ALS.

Эпидемиология БАС

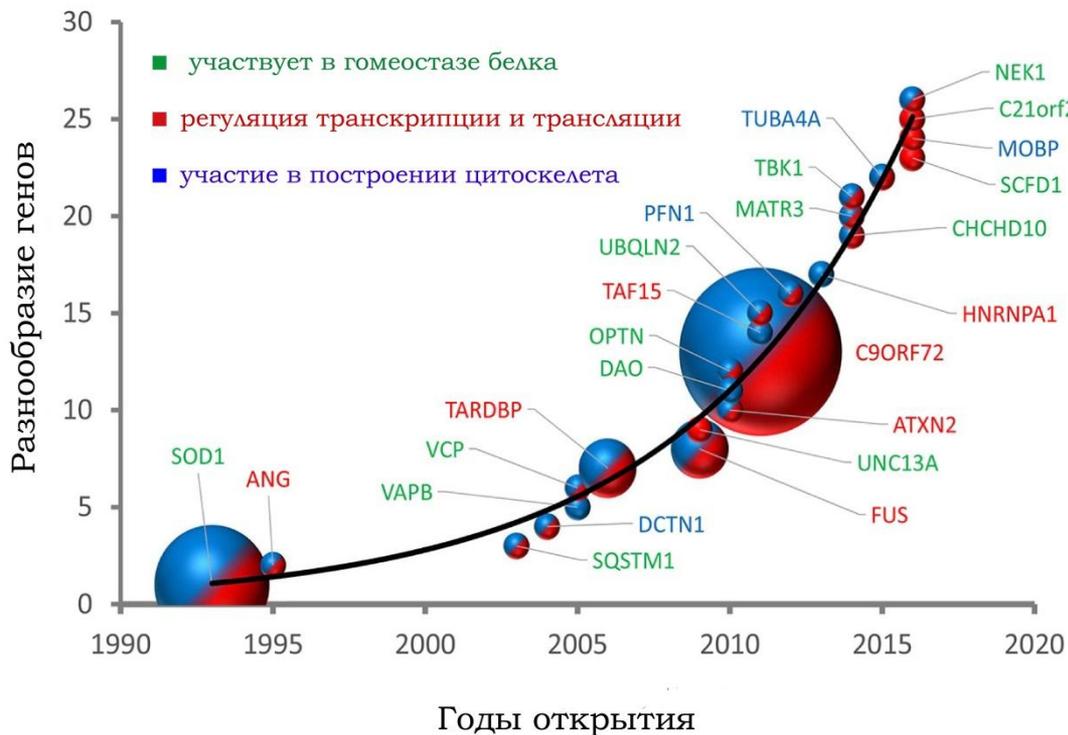


Эпидемиологическое исследование заболевания затруднительно

10% случаев БАС – наследственный анамнез

90% случаев БАС – спорадические формы

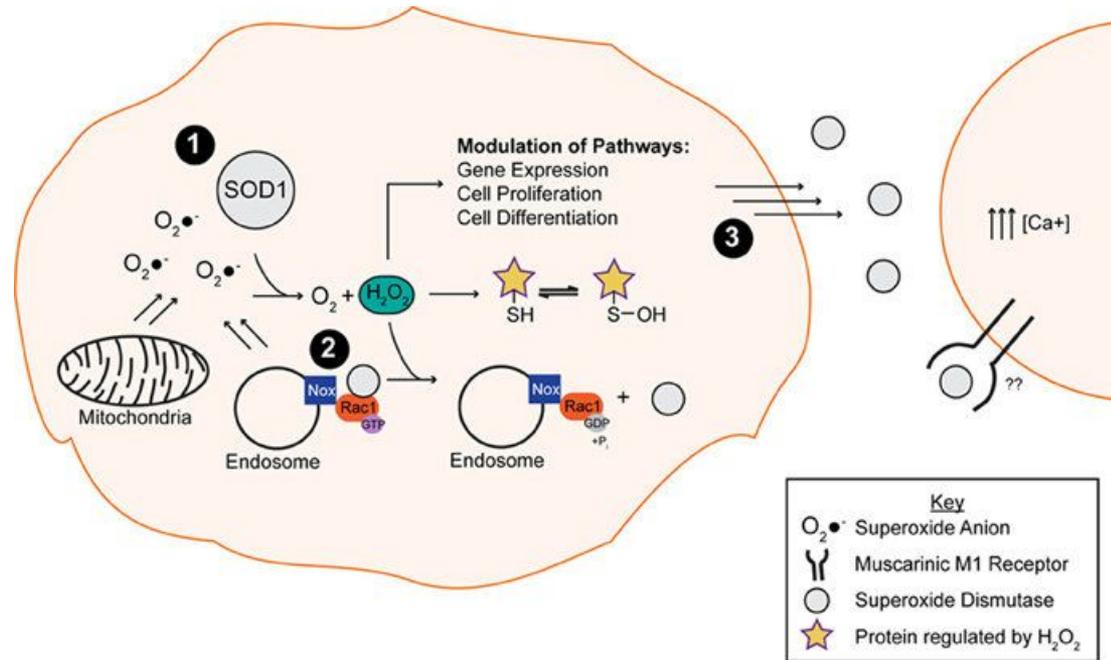
Этиология БАС



Современные методы генетических исследований позволяют выявить мутантные гены в 68 % семейных и 11 % спорадических случаев БАС.

SOD-1

- Ген расположен в локусе 21q22.1
- 20% случаев семейной формы БАС и 1-4% спорадической
- Фермент супероксиддисмутаза состоит из 8 антипараллельных в-цепей
- В сайтах связывания металлов Cu / Zn
- Более 150 мутаций, затрагивающих все домены



Митохондриальная дисфункция

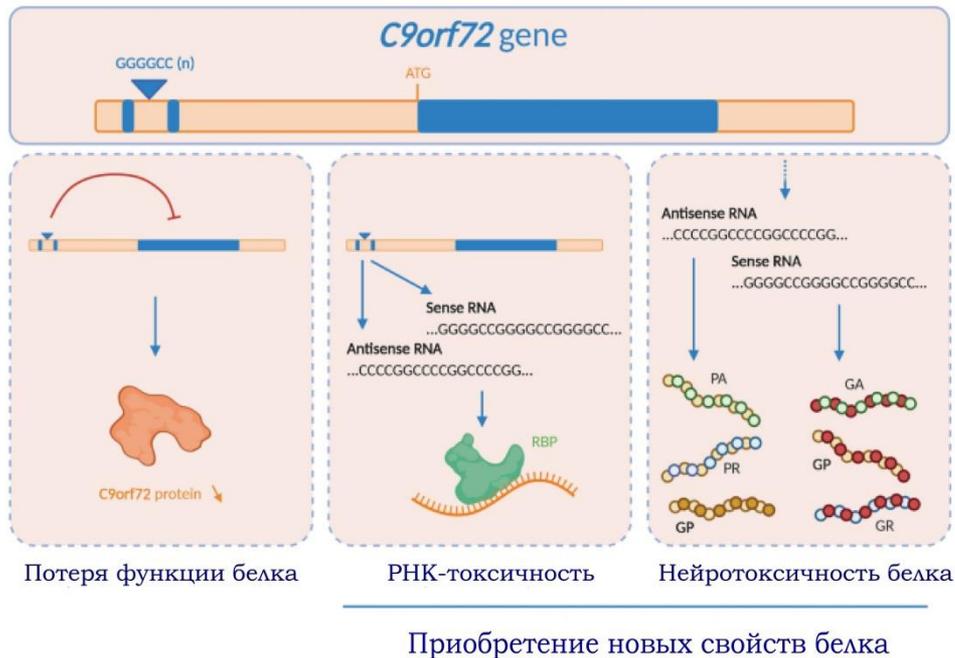
Цитоплазматическая (SOD1) и митохондриальная (SOD2) супероксиддисмутаза приводят к нарушению функции митохондрий.

Два механизма: образование токсичных продуктов обмена и отложение агрегатов SOD.

Запуск апоптоза, избыточная продукция АТФ и АФК, снижение активности комплексов I-IV дыхательной цепи.

Потеря Са-чувствительных белков – провоцирование феномена
ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ

Экспансия нуклеотидных повторов (C9orf72)

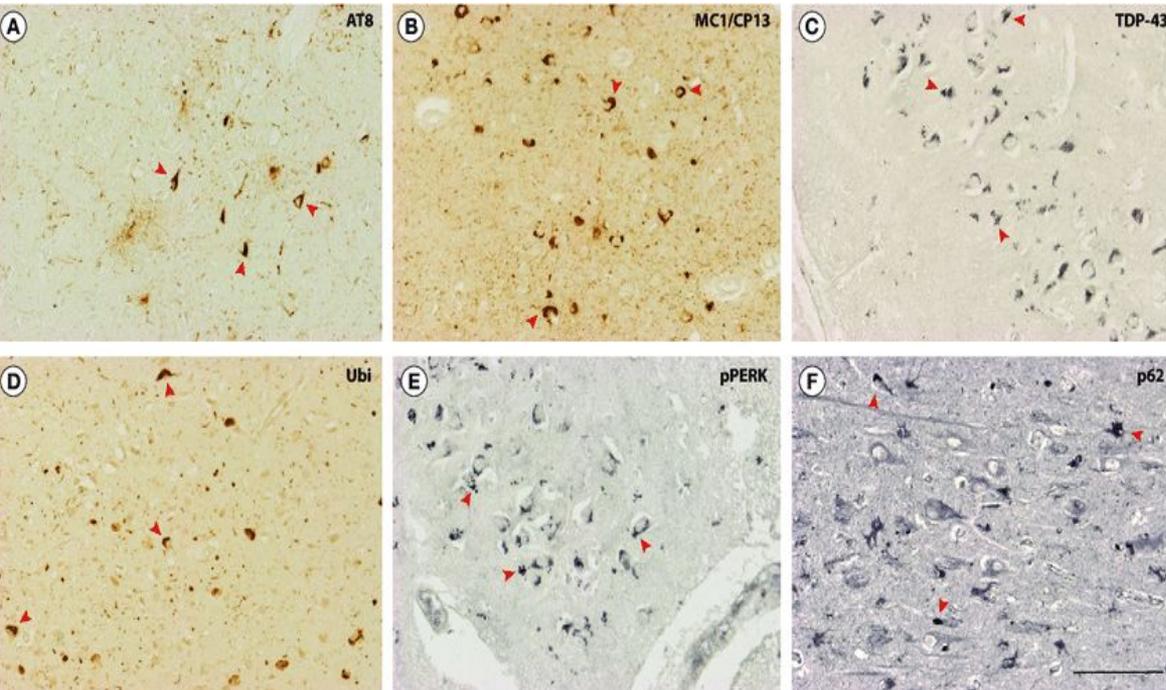


Экспансия гексаповторов GGGGCC гена C9orf72 наследуется по аутосомно-доминантному типу

Экспансия более 60 повторов – риск развития БАС/ФТД

Является одной из самых распространенных генетических причин БАС и фронтотемпоральной деменции (ФТД)

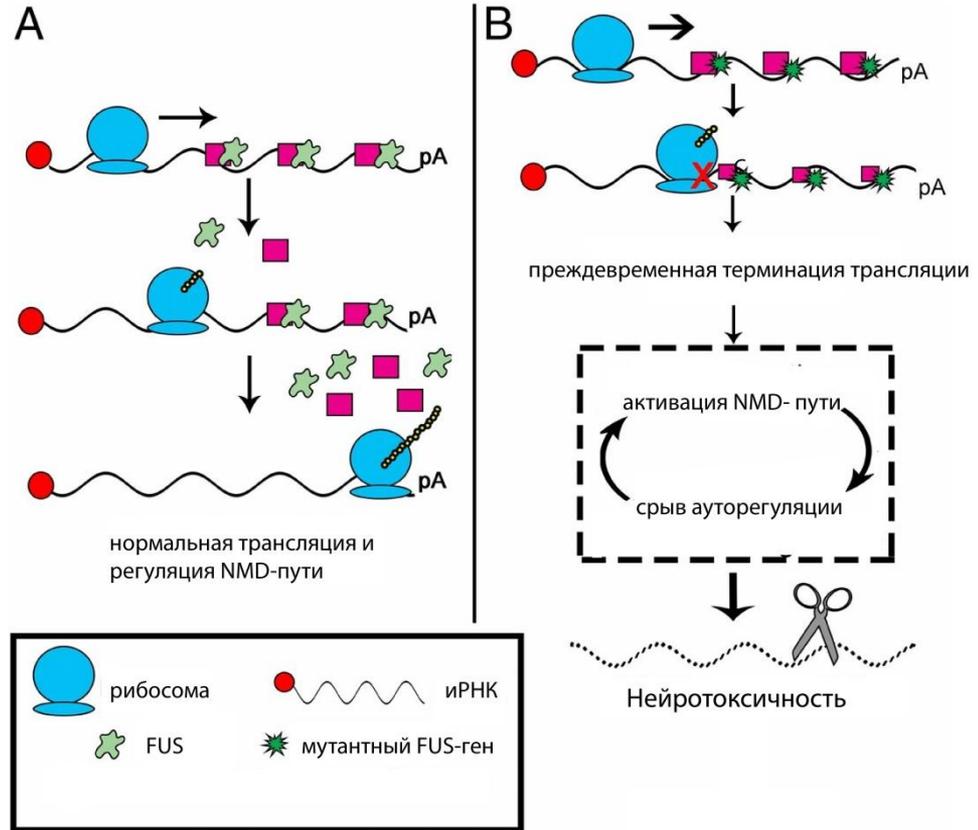
Комплекс БАС-паркинсонизм-деменция



- Эндемичное заболевание о. Гуам
- Этиология неизвестна
- Характеризуется включениями убиквитина, белка тау, TDP-43

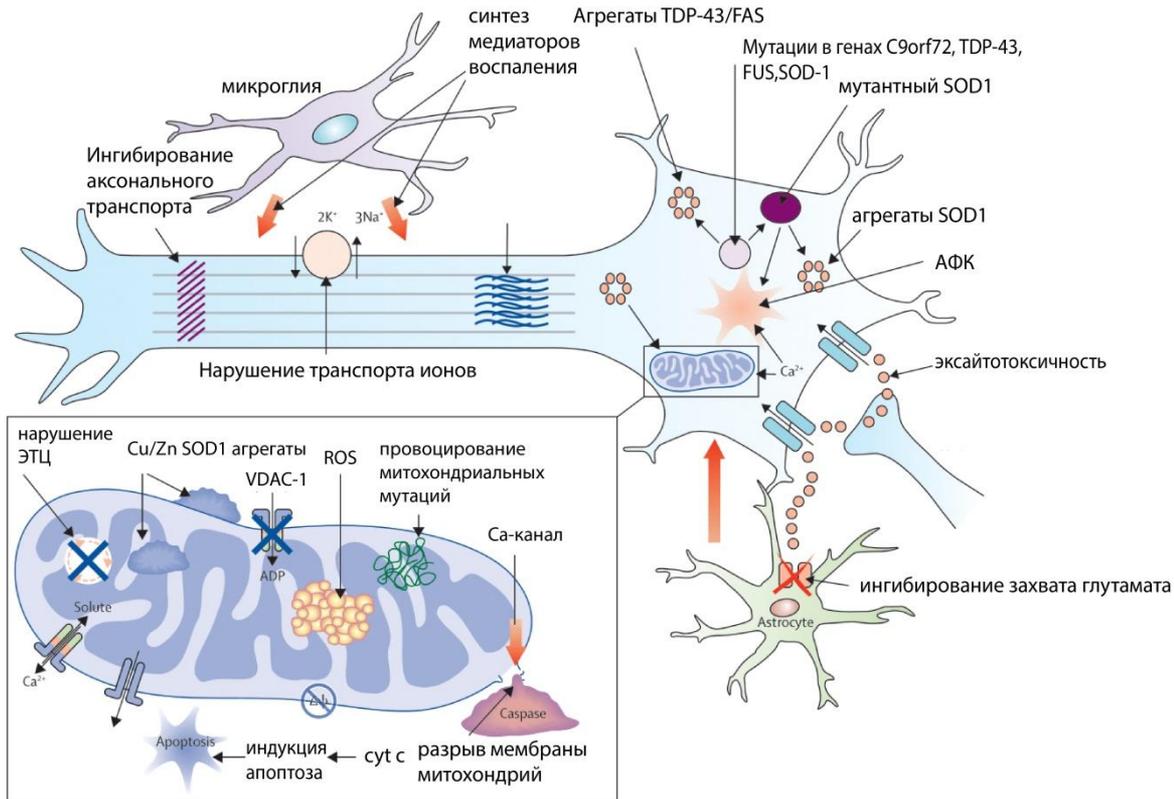
FUS

- 5% наследственных форм БАС
- Срыв ауторегуляции и запуск апоптоза и нейротоксичности



Kamelgarn et al. ALS mutations of FUS suppress protein translation and disrupt the regulation of nonsense-mediated decay. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Dec 18;115(51):E11904-E11913. doi: 10.1073/pnas.1810413115.

Патогенез заболевания



SOD1 – АФК, эксайтотоксичность, митохондриальные мутации; FUS/TDP-1 – агрегаты (токсическое)

Структура БАС и проблема диагностики



Список литературы

1. L. P. Rowland. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol*. 2001 Mar;58(3):512-5. doi: 10.1001/archneur.58.3.512.
2. <https://www.als.org/>
3. Robert H Brown , Ammar Al-Chalabi. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):162-172. doi: 10.1056/NEJMra1603471.
4. Elke Braems, Bart Swinnen , Ludo Van Den Bosch. C9orf72 loss-of-function: a trivial, stand-alone or additive mechanism in C9 ALS/FTD? *Acta Neuropathol*. 2020 Nov;140(5):625-643. doi: 10.1007/s00401-020-02214-x.
5. Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(9):544-558. doi: 10.1038/s41582-018-0047-2.
6. Roberta Bonafede , Raffaella Mariotti. ALS Pathogenesis and Therapeutic Approaches: The Role of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles. *Front. Cell. Neurosci.*, 21 March 2017 | <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00080>
7. Bert M Verheijen et al. Activation of the Unfolded Protein Response and Proteostasis Disturbance in Parkinsonism-Dementia of Guam. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020 Jan 1;79(1):34-45. doi: 10.1093/jnen/nlz110.
8. Kamelgarn et al. ALS mutations of FUS suppress protein translation and disrupt the regulation of nonsense-mediated decay. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):E11904-E11913. doi: 10.1073/pnas.1810413115.