

Projekt ma na celu zwiększenie mierzalności postępu choroby we wczesnych stadiach chorób neurodegeneracyjnych: choroby Huntingtona (ang. Huntington's Disease – HD), ataksji rdzeniowo mózdkowej (ang. Spinocerebellar ataxia – SCA) oraz choroby neuronu ruchowego (ang. motor neuron disease – MND). Aby jednoznacznie zidentyfikować pacjentów we wczesnych, a nawet przedobjawowych stadiach chorób, wybraliśmy genetyczne zaburzenia neurodegeneracyjne o wysokiej penetracji. Skupimy się na zaburzeniach związanych z wydłużeniem liczby powtórzeń trójek nukleotydowych (ang. Repeat Expansion Disorders – RED) charakteryzujących się tzw. mutacjami dynamicznymi. Wcześniejsze badania sugerują, że ilościowe pomiary biomarkerów są szczególnie istotne dla wykrywania dyskretnych zmian we wczesnych etapach chorób i określania ich tempa. Subtelne zaburzenia mowy rozwijają się w prodromalnych stadiach RED przed pojawieniem się uchwytnych objawów motorycznych. Dlatego też ilościowa analiza zmian mowy może być potencjalnym doskonałym biomarkerem stanu zaawansowania i progresji kilku zaburzeniach neurodegeneracyjnych. *Akustyczna analiza mowy* jest niezawodną i czułą metodą, która obiektywnie określa stopień upośledzenia mowy. Badanie, które planujemy przeprowadzić, pozwoli ocenić, czy tzw. docelowe parametry akustyczne (ang. Target Acoustic Parameters - TAP) mogą stanowić potencjalne biomarkery stanu zaawansowania i progresji choroby. Projekt ma na celu zbadanie zmian mowy u pacjentów przedobjawowych, prodromalnych i objawowych cierpiących na chorobę Huntingtona, ataksję rdzeniowo-mózdkową oraz chorobę neuronu ruchowego, oraz ich korelacji z innymi ilościowymi zaburzeniami motorycznymi występującymi w tych schorzeniach. Dokonana zostanie ocena tempa zmian ilościowych parametrów mowy w oparciu o analizę longitudinalną. Korzystając z nowatorskiej, interaktywnej cyfrowej aplikacji na smartfony, zbadamy ich kliniczną użyteczność przy użyciu szpitalnych i domowych ocen mowy. Ponadto, porównamy TAP ze zmianami strukturalnymi mózgu (uwidocznionymi za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) i wolumetrii opartej na atlasie (ang. Atlas Based Volumetry - ABV) oraz potencjalnym serologicznym biomarkerem choroby, oznaczanym we krwi: stężeniem neurofamentów lekkich - NfL. Aby lepiej zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw choroby, zbadamy zależność pomiędzy nasileniem mutacji somatycznej a ocenianymi ilościowymi markerami. W tym celu określimy wskaźniki ekspansji somatycznej leukocyty/krew (ang. Somatic Expansion Indices - SEI) i oszacujemy roczne wskaźniki ekspansji somatycznej (ang. Somatic Expansion Rates - SER). W populacji chorych, starannie dobranej, aby uzyskać szeroki zakres SER, skorelujemy tempo zmian biomarkerów ilościowych z SER. Ponadto zbadamy wrażliwość ilościowych markerów progresji choroby (ang. Quantitative Progression Markers - QPM) w HD na potencjalne terapie modyfikujące, wykorzystując trwające badania kliniczne z lekami wyciszającymi zmutowany gen huntingtyny. Projekt ten dostarczy danych eksperymentalnych do dalszej analizy ilościowej zmian mowy, a tym samym zwiększy mierzalność progresji we wczesnych stadiach RED. Ponadto uzyskamy dodatkowy wgląd w mechanizmy patofizjologiczne.