

Markery demence

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D. – editorka hlavního tématu

1. neurologická klinika LF MU ve FN u sv. Anny a CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

Milé čtenářky, milí čtenáři,

naše hlavní téma je velmi dobře načasované, neboť v současné době jsme svědky zásadního průlomu v diagnostice a terapii Alzheimerovy nemoci (AN) a dalších degenerativních onemocnění mozku spojených s demencí. V časopise *Lancet Neurology* byly v lednu tohoto roku publikovány dva zásadní články (Simuni et al., 2024; Höglinger et al., 2024) zabývající se diagnostikou pro výzkum, biologickou klasifikací a hodnocením stadií Parkinsonovy nemoci (PN) založenou na biomarkerech. Hlavním posunem je možnost identifikace patologického hyperfosforylovaného α -synukleinu pomocí nové metody RT-QuIC v mozkomíšním moku (detailněji viz článek kolegů Vyhnálka a Veverové v tomto hlavním tématu), ale i pokroky v genetice synukleinopatií. Metoda RT-QuIC odhalí s velmi vysokou senzitivitou a specifitou, zda se jedná, nebo nejedná o onemocnění s Lewyho tělísky (v práci Simuni et al. se hovoří přímo o „neuronálních synukleinopatiích“, autoři mají na mysli Parkinsonovu nemoc a demenci s Lewyho tělísky). A první vědecké práce již poukazují na možnost diagnostiky z dalších tělních tekutin, jako je krevní plazma nebo z kožní biopsie. Ve výše zmiňovaných pracích není zatím vyjasněn způsob hodnocení tíže neurodegenerace. Předpokládá se, že bude hodnocen pomocí specifických neurovizuálních metod, různé skupiny (zejména Neuroimaging Study Group International Parkinson and Movement Disorders Society; IP MDS) již intenzivně pracují na harmonizaci akvizice a analýz dat s pomocí PET, SPECT, ale zejména všeobecně dostupnějšího a levnějšího MRI mozku.

Na rozdíl od synukleinopatií je diagnostika AN založená na biomarkerech (tzv. ATN klasifikace hodnotící ukládání β -amyloidu, tau proteinu a neurodegenerace) již dávno dobře známá (Jack et al., 2016), v tomto roce je plánována nová upravená verze doporučení, která

má za cíl zohlednit zejména nové tekutinové markery zánětu a aktivity procesu. Obrovským pokrokem je i příchod nového léku na trh v USA – lecanemabu. Jedná se o monoklonální protilátku proti β -amyloidu s klinickými účinky pro léčbu AN, přípravek zpomaluje průběh onemocnění a má být zatížen méně nežádoucími účinky než první lék této třídy na americkém trhu, aducanumab. S napětím se očekává schválení lecanemabu v Evropě. Každopádně nový lék odstartoval obrovský zájem o experimentální vývoj nových terapií neurodegenerací mozku působících na imunologickém podkladě, ale i těch vycházejících například z metabolických, proteomických nebo genetických dat s cílem individualizované precizní terapie. Dalším směrem je vývoj individualizovaných metod prevence a vůbec nárůst všeobecného zájmu o zdraví mozku, studium vlivu environmentálních a sociálních faktorů, zdravý životní styl a celou řadu možností aktivní intervence. V tomto ohledu je například velmi aktivní společnost EAN (Evropská neurologická akademie) se svou misí „Zdravý mozek: Jeden mozek, jeden život, jeden přístup.“ V optimistickém duchu proběhla i ADPD konference, která se konala v březnu t.r. v Lisabonu a která se tradičně věnuje zejména (ale nejenom) dvěma nejčastějším degenerativním onemocněním mozku.

Co vás čeká v hlavním tématu Neurologie pro praxi a na co dalšího se můžete těšit? Popis nových průlomových metod v diagnostice AN a PN a dalších synukleinopatií z tělních tekutin najdete v článku doc. MUDr. Martina Vyhnálka a RNDr. Kateřiny Veverové. Autoři velmi pěkně a prakticky popisují již dostupné metody hrazené pojišťovnou i nové trendy možného hodnocení biomarkerů v krevní plazmě nebo séru pro diagnostiku AN a dalších degenerativních demencí. Zdá se, že zejména pTau 217 bude brzy komerčně k dispozici a během ADPD konference se intenzivně diskutovalo, zda a za jakých pod-

mínek má být tento marker zpřístupněn jako screeningový v rukách praktických lékařů, resp. co všechno je třeba udělat a ošetřit, než k tomu případně dojde. Další již výše zmíněnou novinkou je hodnocení hyperfosforylovaného α -synukleinu z mozkomíšního moku metodou RT-QuIC, v ČR se jedná o metodu právě zaváděnou zatím pro výzkumné účely, ale je jistě otázkou času, kdy bude metoda zavedena i do běžné lékařské praxe.

Článek prof. MUDr. Stanislava Šutovského a kolektivu autorů z Bratislavy poutavě popisuje novinky v genetice zejména AN, řeč je nejen o genech přímo způsobujících onemocnění, ale hlavně o genech zvyšujících nebo modifikujících riziko vzniku onemocnění. Autoři dále vysvětlují vliv epigenetiky a uvádějí možnosti matematického výpočtu polygenního rizikového skóru pro predikci rizika vzniku onemocnění u daného jedince. Nové genetické poznatky mají velký význam i pro pochopení některých patofyziologických mechanismů geneticky vázaných onemocnění, které mohou vést ke zcela specifické léčbě. Příkladem může být výzkum na poli malých molekul směřujících k úpravě APOE4 na APOE3 metodou proteinového inženýrství (Nemergut et al., 2023) nebo výzkum inhibitorů specifických kináz u nosičů LRRK2 mutace, která je častá u pacientů s PN (Morris, 2007). Autoři popisují své zkušenosti s genetickým vyšetřením pacientů na Slovensku, uvádějí zaužívaný genetický panel pro různé typy neurodegenerací a sdílejí své vlastní kazuistiky pacientů s prokázanými patogenními mutacemi.

Článek skoro již lékaře Davida Ondráčka a brněnských spoluautorů popisuje metody neurovizuálního mozku, které se v současnosti používají v diagnostice hlavních degenerací mozku dle publikovaných diagnostických doporučení, ale také novinky zejména na poli MRI mozku. K metodám, o kterých zcela jistě ještě v budoucnu uslyšíme, patří například neuromelanin-senzitivní MRI, které hodnotí úbytek dopaminergních buněk v substan-

cia nigra a noradrenergických buněk v locus coeruleus. Tato metoda se jeví jako nejnadějnější pro budoucí klinické využití, zejména pro časnou diagnostiku Parkinsonovy nemoci a dalších onemocnění s Lewyho tělísky. Ve srovnání se zlatým standardem, tedy vyšetřením dopaminergních transporterů pomocí DaT SPECT, by mohla být metoda dostupnější, levnější, méně invazivní a více specifická. Zajímavou součástí článku je hodnocení neurofyziologické, zejména s pomocí neurologům dobře známého EEG (možný levný marker pro diagnostiku demence s Lewyho tělísky) a polysomnografie pro diagnostiku poruchy chování v REM spánku.

Bude ještě vůbec nutné provádět poměrně zdoluhavé neurokognitivní vyšetření v době, kdy budeme schopni z odběru krve odhalit časná stadia neurodegenerací? Na tu-

to otázku a další naleznete odpovědi v článku Mgr. Němcové-Elfmarkové a kolektivu brněnských spoluautorů.

Závěrem bych vás ještě ráda pozvala na dvě akce. Jednak na **21. ročník kurzu „Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc a další mozkové neurodegenerace“** (20 let probíhajícího pod názvem „Kognitivní poruchy a demence“). Tento rok jsem se po četných diskuzích s kolegy rozhodla přizvat nejen odborníky zabývající se kognitivní problematikou, ale i experty z EXPY sekce ČNS s cílem vykročit novým směrem, tak trochu po vzoru úspěšné ADPD konference. **Kurz proběhne ve dnech 17.–18. října 2024 v Brně**, více informací bude již brzy k dispozici na stránkách společnosti TA-SERVICE: <https://ta-service.cz>.

Další akcí, na kterou srdečně zvu jakožto lokální organizátor, je **19. světový kongres CONy (Kontroveze v neurologii), který proběhne**

v Praze 20.–22. března 2025, sledujte prosím webovou stránku <https://cony2025.comtecmed.com/welcome-note/>. Kongres již tradičně nabízí debaty na aktuální neurologická témata vždy ze dvou pohledů (PRO a PROTI) a je výborným způsobem, jak se dozvědět zábavnou formou a v krátké době co nejvíce novinek. Formát podporuje aktivní diskuzi, součástí je i hlasování všech účastníků kontroverzních debat.

Přeji vám zajímavé a poučné čtení a těším se i na případné ohlasy.

Se srdečným pozdravem,



prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

LITERATURA

1. Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):178–190. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00405-2.
2. Höglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lan-*

3. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016;87(5):539–47. doi: 10.1212/WNL.0000000000002923.
4. Nemergut M, Marques SM, Uhrik L, et al. Domino-like effect of C112R mutation on ApoE4 aggregation and its re-

duction by Alzheimer's Disease drug candidate. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):38. doi: 10.1186/s13024-023-00620-9.

5. Morris HR. Autosomal dominant Parkinson's disease and the route to new therapies. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(6):649–56. doi: 10.1586/14737175.7.6.649.