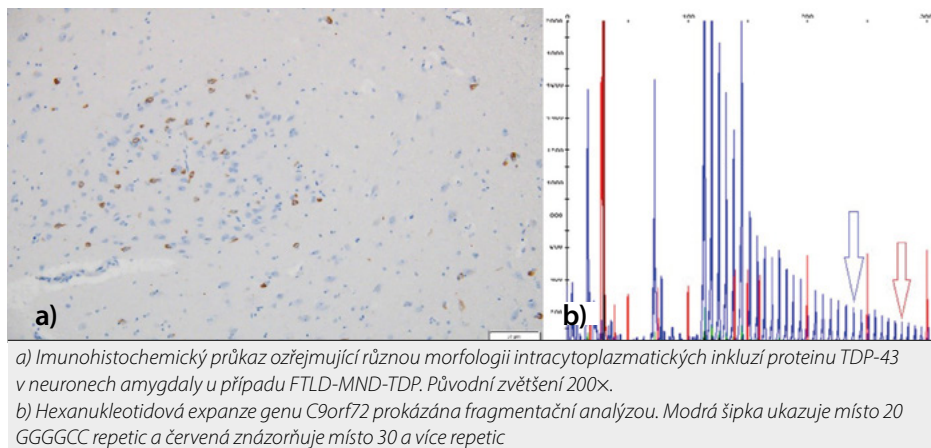


Obr. 5.



a) Imunohistochemický průkaz ozřejmující různou morfologii intracytoplazmatických inkluzí proteinu TDP-43 v neuronech amygdaly u případu FTLD-MND-TDP. Původní zvětšení 200x.
b) Hexanukleotidová expanze genu C9orf72 prokázána fragmentační analýzou. Modrá šipka ukazuje místo 20 GGGGCC repetice a červená znázorňuje místo 30 a více repetice

na u jednotlivců s frontotemporální demencí (Piaceri et al., 2018) (Obr. 4).

Definitivní náález: Genetická prionová nemoc charakteru GSS s průkazem patogenní mutace P102L v kombinaci s obrazem FTLD-TDP podmíněným mutací v genu GRN.

Případ č. 5 Expanze v genu C9orf72

Neurologický náález: Pacientka s pozitivní rodinnou anamnézou (otec a strýc) onemocnění motorického neuronu charakteru amyotrofické sklerózy postupně progreduje, navíc je v průběhu onemocnění patrný progredující kognitivní deficit, umírá ve věku 55 let.

Neuropatologický náález: Změny asociované s familiární formou FTLD MND byly neuropatologicky podmíněny obrazem ubiquitinových inkluzí a inkluzí proteinu TDP-43 (FTLD-MND-TDP a FTLD-UPS) nejspíše typu B v Klasifikaci podle MacKenzieho.

Genetický náález: Prokázána heterozygotní hexanukleotidová expanze v genu C9orf72 (NM_018325) v rozsahu více než 80 GGGGCC repetice může způsobit různé formy FTLD subtypů frontotemporální demence a/nebo amyotrofické laterální sklerózy (Obr. 5).

Definitivní náález: Náález vyvinutého onemocnění ze skupiny FTLD, oproti očekávání však s depozity ubiquitinu a ne proteinu TDP-43 při známé rodinné genetické zátěži s charakteristickou aberací hexanukleotidové expanze C9orf72.

Závěr

Hlavním úkolem bylo zavést do praxe efektivní a ekonomické šetření genetických příčin neurodegenerativních onemocnění jako výsledku komplexního přístupu multidisciplinární spolupráce mezi neurologem, klinickým genetikem, neuropatologem a mo-

lekulárním genetikem. Vyvinut byl speciálně navržený resekvenační neurodegenerativní genový panel založený na metodě NGS, jež jsme následně použili k identifikaci genetických variant v případech neurodegenerativních onemocnění často s neobvyklými nálezy, což dokumentujeme na příkladu 5 zajímavých pacientů. Analýza 120 genů však stále může přinést nadbytek genetických variací, je třeba, aby laboratoř disponovala celým spektrem molekulárně-biologických metodik, jež lze navíc využít k ověření výsledků získaných NGS. Dalším zásadním bodem je zkušenost s určováním klinicky relevantní varianty od variant s nejistým významem pomocí vlastního integrovaného pracovního postupu bioinformatiky. Nálezy v komplexním multidisciplinárním centru pak je možné korelovat s výsledky neuropatologických analýz.

Poděkování:

Velmi si vážíme spolupráce na konceptu molekulárně genetického testování neurodegenerativních chorob se všemi kooperujícími odborníky z oblasti psychiatrie a neurologie a pevně věříme, že budeme i nadále pokračovat v úzké klinicko-patologicko-genetické kooperaci na poli neurodegenerativních onemocnění.

Práce byla podpořena MZ ČR RVO Fakultní Thomayerova nemocnice FTN0064190, projektem Národní ústav pro neurologický výzkum LX22NPO5107 a Univerzitou Karlovou (Projekt Cooperatio Medicínská diagnostika).

LITERATURA

- Caroppo P, Habert M-O, Durrleman S, et al. Lateral Temporal Lobe: An Early Imaging Marker of the Presymptomatic GRN Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;47:751-759.
- Van Deerlin VM, Wood EM, Moore P, et al. Clinical, Genetic, and Pathologic Characteristics of Patients With Frontotemporal Dementia and Progranulin Mutations. *Arch Neurol*. 2007;64:1148.
- Fan K-H, Feingold E, Rosenthal SL et al.: Whole-Exome Sequencing Analysis of Alzheimer's Disease in Non-APOE*4 Carriers. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;76:1553-1565.
- García J-C, Bustos R-H. The Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018a;8:222.
- García J-C, Bustos R-H. The Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018b;8:222.
- Giau V Van, Bagyinszky E, An SSA, Kim S Clinical genetic strategies for early onset neurodegenerative diseases. *Mol Cell Toxicol*. 2018;14:123-142.
- Jiang T, Tan M-S, Tan L, Yu J-T. Application of next-generation sequencing technologies in Neurology. *Ann Transl Med*. 2014;2:125.
- Jin S, Pastor P, Cooper B, et al. Pooled-DNA sequencing identifies novel causative variants in PSEN1, GRN and MAPT in a clinical early-onset and familial Alzheimer's disease Iberian-American cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4:34.
- Lill C, Bertram L. Towards Unveiling the Genetics of Neurodegenerative Diseases. *Semin Neurol*. 2011;31:531-541.
- Matej R, Rusina R. Neurodegenerativní onemocnění. 2. vydání, Mladá fronta 2019.
- Mackenzie IR, Neumann M. Review: neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(1):19-40. doi: 10.1111/nan.12526.
- Ng SB, Turner EH, Robertson PD et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009;461:272-276.
- Nygaard HB, Lippa CF, Mehdi D, Baehring JM. A Novel Presenilin 1 Mutation in Early-Onset Alzheimer's Disease With Prominent Frontal Features. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2014;29:433-435.
- Parobková E, Rusina R, Matějčková M, et al. Genetics of neurodegenerative dementias in ten points – what can a neurologist expect from molecular genetics? *Česká a Slo-*
- venská *Neurologie a Neurochirurgie*. 2019;82/115:100-105.
- Piaceri I, Imperiale D, Ghidoni E, et al. Novel GRN Mutations in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62:1683-1689.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9:63.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
- Santiago JA, Bottero V, Potashkin JA. Dissecting the Molecular Mechanisms of Neurodegenerative Diseases through Network Biology. *Front Aging Neurosci*. 2017;9.
- Thompson T. How CRISPR gene editing could help treat Alzheimer's. *Nature*. 2024;625(7993):13-14.
- Wolfe MS: Solving the Puzzle of Neurodegeneration. The Molecular and Cellular Basis of Neurodegenerative Diseases. *Elsevier*. 2018.