

# 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  $\alpha$ -synukleinu pomocí nové metody RT-QuIC v mozkomíšním moku (detailněji viz článek kolegů Vyhňálka a Veverové v tomto hlavním tématu), ale i pokroky v genetice synukleinopatií. Metoda RT-QuIC odhalil s velmi vysokou senzitivitou a specificitou, 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 Vyhňálka 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 skriningový 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  $\alpha$ -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-