

je vždy závislá na věku. Z genů se známou rolí v rozvoji PN jsou v ČR nejčastěji mutace v *LRRK2* a *GBA1*. Nosiči varianty G2019S v genu *LRRK2* mají v 50 letech riziko PN přibližně 1 %, zatímco v 80 letech je riziko 20–50 %. Podobné riziko rozvoje PN, tedy 20–30 % při dožití 80 let, mají v souhrnu i heterozygotní nosiči patogenních variant *GBA1* (Heinzel et al., 2019). Je ale velký rozdíl mezi jednotlivými mutacemi, například N409S má riziko rozvoje PN méně než 10 %, zatímco více patogenní varianty jako L483P mají riziko rozvoje PN až 30 % při dožití 80 let (Seibler et al., 2024). Obecně mají pacienti s genetickou predispozicí podobný fenotyp jako klasická PN, ale některé mutace, zejména více patogenní varianty *GBA1* a *SNCA*, jsou asociované s časnějším začátkem a rychlejší progresí nemoci včetně brzkého rozvoje autonomních příznaků a kognitivní poruchy. V rámci výzkumných studií je možno spočítat tzv. polygenní skóre rizika, které bere v úvahu všechny známé genové lokusy asociované s rizikem PN a vyjadřuje tak míru náchylnosti daného individua k rozvoji PN (Jacobs et al., 2020).

Průkaz patologického α -synukleinu *in vivo* a biologická klasifikace PN

Existuje řada důkazů, že progresse neurodegenerativních změn a klinických příznaků PN jsou důsledkem šíření patologických forem α -synukleinu v nervovém systému. Z neuropatologických studií vyplývá, že abnormální formy α -synukleinu je možno detekovat v periferním nervovém systému před rozvojem parkinsonismu, zejména v kožních nervech, myenterickém plexu nebo čichovém epitelu (O'Hara et al., 2020). V posledních letech probíhá bouřlivý vývoj biochemických metod pro diagnostiku α -synukleinopatie *in vivo*. V současné době je nejvíce validovaná metoda tzv. seed amplification assay z likvoru, která byla původně vyvinuta pro diagnostiku prionových onemocnění. Metoda je založena na schopnosti proteinu s patologicky změněnou konformací měnit konformaci nativního proteinu přidaného do patientského vzorku. α -synuklein má v tomto ohledu podobné sebe-replikativní vlastnosti jako prion protein a v případě patologické změny jeho konformace je schopen měnit konformaci

Tab. 2. Biologická klasifikace neuronální α -synukleinopatie pro výzkumné účely

	Stadium		Neuronální α -synuklein (S)	Nigrostriální deficit (D)	Klinické příznaky
Preklinická fáze	0	SNCA varianty s plnou penetrancí	S-	D-	-
	1A	Průkaz synukleinopatie, bez symptomů a nigrostriálního deficitu	S+	D-	-
	1B	Průkaz synukleinopatie a nigrostriálního deficitu, bez symptomů	S+	D+	-
Prodromální fáze	2A	Průkaz synukleinopatie a frustrních nespecifických symptomů, bez nigrostriálního deficitu	S+	D-	Hyposmie, RBD, obstipace, dysautonomie, deprese, kognitivní deficit; bez funkčního deficitu
	2B	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a frustrních nespecifických symptomů	S+	D+	
Klinická fáze	3	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a nepatrných symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s nepatrným funkčním postižením
	4	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a mírných symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s mírným funkčním postižením
	5	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a středních symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky se středním funkčním postižením
	6	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a těžkých symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s těžkým funkčním postižením

Tabulka upravena podle neuronal synuclein disease integrated staging system (NSD-ISS) (Simuni et al., 2024)

nativního proteinu. Tato metoda má senzitivitu i specifitu pro odlišení PN od zdravých kontrol a non-synukleinopatických neurodegenerací až 90–100 % (Siderowf et al., 2023). Z dalších metod je perspektivní imunohistochemická detekce abnormálních forem α -synukleinu v kožní biopsii. Obvykle se provádí biopsie paraspinálně v úrovni C7, laterálně nad kotníkem a nad kolenem (Gibbons et al., 2024). Imunohistochemická detekce nejčastěji využívá protilátky proti fosforylovanému α -synukleinu nebo 5G4 protilátky specificky detekující agregovaný α -synuklein v kožních nervech. Senzitivita a specifita metody je dle publikovaných studií variabilní, ale v některých z nich srovnatelná s amplifikačními metodami (Gibbons et al., 2024). Všechny tyto metody prokázaly slibné výsledky i v prodromálních kohortách s RBD, hyposmií a u nosičů patogenních genetických variant (Kuang et al., 2024).

Úspěšná detekce patologického α -synukleinu *in vivo* otevírá dveře diagnóze PN založené na biomarkerech. V roce 2024 byly navrženy dvě varianty výzkumné biologické definice PN (Hoglinger et al., 2024; Simuni et al., 2024). Klasifikace a staging časných fází PN je založen na přítomnosti rizikových genetických variant, průkazu abnormálního α -synukleinu a nigrostriálního deficitu na SPECT/PET vyšetření (Tab. 2). Mimo osob s SNCA mutací s plnou penetrancí (např. A53T nebo triplikace genu) je pro diagnózu nutná detekce abnormálního α -synukleinu. Diagnóza je v tomto případě možná i bez přítomnosti parkinsonismu nebo jakýchkoliv jiných příznaků. Naopak parkinsonismus bez průkazu abnormálního α -synukleinu neopravňuje diagnostikovat PN ani jinou α -synukleinopatii. Tato biologická definice slouží v současné době výzkumným účelům, ale lze očekávat, že v případě úspěšné validace bude v budoucnu použitelná v klinické praxi.