

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. lékařská fakulta**



**AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Překrývání neurodegenerativních chorob:  
Neuropatologické, molekulárně–genetické  
a klinické korelace**

**Praha 2022**

**MUDr. Nikol Jankovská**

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

<b>Obor:</b>	Biologie a patologie buňky
<b>Předseda oborové rady:</b>	doc. MUDr. Tomáš Kučera, Ph.D.
<b>Školící pracoviště:</b>	Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha – Krč
<b>Autor:</b>	MUDr. Nikol Jankovská
<b>Školitel:</b>	prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
<b>Oponenti:</b>	doc. MUDr. Kristýna Němejcová, Ph.D. prof. MUDr. Václav Mandys, DrSc.

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

1	ÚVOD.....	1
1.1	Lidské transmisivní spongiformní encefalopatie.....	1
1.1.1	Creutzfeldtova–Jakobova choroba.....	1
1.1.1.2	Genetická forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby.....	2
1.1.2	Získaná forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby.....	2
1.1.2.1	Iatrogenní forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby.....	2
1.1.2.2	Variantní forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby.....	2
1.1.3	Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom.....	2
1.1.4	Fatální familiární insomnie.....	2
1.1.5	Kuru.....	3
1.1.6	Variabilní proteáza-senzitivní prionopatie.....	3
1.2	Alzheimerova choroba .....	3
1.3	Tauopatie.....	3
1.3.1	4R-tauopatie.....	3
1.3.1.1	Progresivní supranukleární obrna.....	3
1.3.1.2	Kortikobazální degenerace.....	4
1.3.1.3	Nemoc argyrofilních zrn.....	4
1.3.1.4	Na věk vázaná tau-astrogliopatie.....	4
1.3.2	Smíšené 3R/4R tauopatie.....	4
1.3.2.1	Primární na věk vázaná tauopatie.....	4
1.3.2.2	Chronická traumatická encefalopatie.....	4
1.3.3	3R-tauopatie.....	5
1.3.3.1	Pickova choroba.....	5
1.4	Frontotemporální lobární degenerace.....	5
1.5	Synukleonopatie.....	6
1.5.1	Parkinsonova nemoc.....	6
1.5.2	Demence s lewyho tělísky a Parkinsonova choroba s demencí.....	6
1.5.3	Multisystémová atrofie.....	6
1.6	Onemocnění motorického neuronu.....	6
1.6.1	Amyotrofická laterální skleróza.....	6

1.7	Onemocnění s opakováním tripletů.....	7
1.7.1	Huntingtonova chorea.....	7
1.7.2	Friedreichova ataxie.....	7
1.8	Komorbidní neurodegenerativní onemocnění.....	7
2	HYPOTÉZY A CÍLE PRACÍ.....	9
3	MATERIÁL A METODIKA.....	10
4	VÝSLEDKY PRACÍ.....	11
5	DISKUZE.....	12
6	ZÁVĚRY.....	16
7	POUŽITÁ LITERATURA.....	17
8	PŘEHLED PUBLIKAČNÍ A ODBORNÉ AKTIVITY.....	23

## SOUHRN

Neurodegenerativní onemocnění jsou velmi častou skupinou onemocnění a z důvodu stárnutí populace můžeme prakticky s jistotou tvrdit, že se celkové číslo případů bude v následujících desetiletích zvyšovat. Přestože již mnohé bylo popsáno a pojetí neurodegenerací se z původně ohraničených a nesouvisejících jednotek změnilo do podoby dnešního konceptu častých komorbidních případů, zůstává faktem, že řadě souvislostí zatím nebylo porozuměno.

Neuropatologické vyšetření je jediným možným způsobem, jak finálně potvrdit *ante mortem* stanovenou diagnózu neurodegenerativního onemocnění a ve většině případů ji také doplnit o další neuropatologický nález. Nezbytné je veškeré získané poznatky korelovat s klinickými, genetickými a biochemickými daty včetně nálezů na magnetické rezonanci.

Z našich výsledků retrospektivní studie veškerých případů Creutzfeldtovy–Jakobovy nemoci (CJN) zastižených za posledních 10 let v České republice vyplývá, že komorbidní případy jednoznačně převažují – „čistých“ případů CJN je v české kohortě pouhých 11,16 %. Komorbidity ovlivňují výsledky veškerých zmíněných vyšetřovacích metod – například případy souběžné CJN s tauopatií lze na MRI odhalit pomocí častější přítomnosti putaminálních hyperintenzit, pacienti s CJN v komorbiditě s Alzheimerovou chorobou (AN) odlišným stupněm hipokampální atrofie (tito pacienti mají nízké skóre atrofie mediálního temporálního laloku, tzv. MTA skóre) a nízkými hladinami  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) v mozkomíšním moku. S „čistou“ formou se ve vyšším procentu setkáváme u mladších případů (60 let), komorbidní případy jsou signifikantně starší (CJN/AN 71 let).

Přidružující se komorbidity ovlivňují mimo jiné také délku trvání onemocnění. Jednou z častých komorbidních variant je AN s demencí s Lewyho tělísky (DLB) – přítomnost  $\alpha$ -synukleinopatie v těchto případech ovlivňuje symptomatologii a urychluje nástup a progresi kognitivního deficitu. Tím se nám v případech AN/DLB odkrývají neuropatologické změny, které u „čisté“ AN nepozorujeme kvůli dříve známému fenoménu vyhořívání neuritických změn. Kombinace AN/DLB vede k úmrtí pacientů časněji, a my tak můžeme pozorovat nápadné bulbózní dystrofické neurity v archikortikálních oblastech. Rozdíly mezi archikortikálními a neokortikálními plakami jsou zřejmé – zatímco v archikortexu tvoří beta-amyloid ( $A\beta$ ) jen nenápadné agregáty, kolem nichž převažují rozměrné dystrofické neurity, v neokortikálních plakách  $A\beta$  dominuje. Věříme, že za těmito rozdíly stojí rozlišný původ a morfologie archikortexu vs. neokortexu.

Jediným neurodegenerativním onemocněním, které se v naší rozsáhlé kohortě případů nemělo tendenci vyskytovat s další kopatologií, je vzácný Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom (GSS). Všichni čeští pacienti nesou v genu *PRNP* mutaci P102L. V rozporu s obecnou představou GSS jako onemocnění charakterizovaného rozměrnými multicentrickými plakami jsme povětšinou nacházeli drobné sférické plaky s minimální odpovědí okolí a ani v jednom z případů jsme neprokázali přítomnost  $A\beta$ . Tato námi pozorovaná „nízká reaktivita“ PrP<sup>Sc</sup> plak může dobře vysvětlovat, proč v laboratorních podmínkách nikdy nedošlo k úspěšnému přenosu na jiný organismus jako je známo u případů CJN.

## SUMMARY

Neurodegenerative disorders are a very common group of diseases, and due to the aging of the population, we can claim that the total number of cases will increase in the future decades. Although the concept of neurodegeneration has changed from the originally limited and unrelated units into today's generally accepted concept of frequent comorbid cases, mutual connections between neurodegeneration remain undiscovered.

A neuropathological examination is the only possible way to finally confirm an *ante-mortem* diagnosis of a neurodegenerative disease and, in most cases, also it is the only way how we can add identify all neuropathological units which contributed to the clinical presentation. It is necessary to correlate all acquired knowledge with clinical, genetic and biochemical facts, including findings from MRI.

From the results of retrospective study of all Creutzfeldt–Jakob disease (CJN) cases detected over the past 10 years in the Czech Republic, it appears that comorbid cases clearly predominate - "pure" cases of CJN in the Czech cohort are only 11.16%. In addition, comorbidities affect the results of all mentioned examination methods. For example, cases of comorbid CJN with tauopathy can be detected by putaminal hyperintensities on MRI, patients with CJN in comorbidity with Alzheimer's disease (AN) by a different degree of hippocampal atrophy (these patients have a low medial temporal lobe atrophy score = MTA score) and low levels of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) in the cerebrospinal fluid. The "pure" form is seen in a higher percentage in younger cases (60 years), comorbid cases are significantly older (CJN/AN 71 years).

Associated comorbidities affect, among other things, the duration of the disease. One of the frequent comorbid variants is AN with dementia with Lewy bodies (DLB) – the presence of  $\alpha$ -synucleinopathy in these cases accelerates cognitive decline and the course of the disease as such. This reveals neuropathological changes in cases of AN/DLB, which are not observed in "pure" AN due to the previously known phenomenon of burning out of neuritic changes. The combination of AN/DLB results in patients earlier death – we can thus observe prominent bulbous dystrophic neurites in archicortical areas. The differences between archicortical and neocortical plaques are often striking – while in the archicortex  $A\beta$  forms only small aggregates surrounded by huge dystrophic neurites,  $A\beta$  dominates in neocortical plaques. We believe that these differences are due to the different origin and micromorphology of the archicortex vs. neocortex.

The only neurodegenerative disease that did not tend to occur in comorbidity is the rare Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome (GSS). All Czech patients carry the P102L mutation in the *PRNP* gene. Contrary to the general idea of GSS as a disease characterized by large multicentric plaques, we mostly found small spherical plaques with a minimal surrounding response and we did not even demonstrate the presence of  $A\beta$ . However, this "low reactivity" of PrP<sup>Sc</sup> plaques observed may explain why there has never been a successful transmission to another organism in laboratory conditions as is known in cases of CJN.

## 1 ÚVOD

Neurodegenerativní onemocnění jsou charakterizována ukládáním specifických, patologicky konformovaných proteinových agregátů v centrálním nervovém systému, a to jak intracelulárně, tak extracelulárně.

Nejdůležitější primárně intracelulární depozita představují:

(1) hyperfosforylovaný protein tau vyskytující se ve formě neurofibrilárních klubek (NFT) u Alzheimerovy nemoci (AN), [1] u tauopatií včetně frontotemporální lobární degenerace s tau patologií (FTLD-tau) [2] a tzv. nových tauopatií v podobě neuronálních, astroglálních i oligodendroglálních pozitivit;

(2)  $\alpha$ -synuklein formující Lewyho tělíska u Parkinsonovy nemoci (PN) a demence s Lewyho tělísky (DLB), nebo oligodendrogliové inkluze u multisystémové atrofie (MSA);

(3) fosforylovaný TDP-43 typický pro frontotemporální lobární degeneraci s TDP-43 pozitivními inkluzemi (FTLD-TDP); [3]

(4) ubikvitin nacházený u frontotemporální lobární degenerace s inkluzemi pozitivními pro markery ubikvitin-proteazomového systému (FTLD-UPS); [3, 4]

(5) „fused in sarcoma“ (FUS) u frontotemporální lobární degenerace s FUS-pozitivní patologií (FTDL-FUS). [5]

Majoritně kortikálně lokalizované, primárně extracelulární agregáty ve formě tridimenzionálních plak či difúzních depozit charakterizují AN a lidská prionová onemocnění, mezi něž řadíme Creutzfeldtovu–Jakobovu nemoc (CJN; dle etiologie dále členěnou na variantu sporadickou, genetickou a získanou s podtypy iatrogenní a variantní CJN), Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom (GSS), kuru, fatální familiární insomnií [6] a variabilně k proteáze senzitivní prionopatii (VPSPr). [7] U AN jsou extracelulární depozita tvořena A $\beta$  proteinem, u prionóz tzv. scrapie-izofornou prionového proteinu (PrP<sup>Sc</sup>).

### 1.1 Lidské transmisivní spongiformní encefalopatie

#### 1.1.1 Creutzfeldtova–Jakobova choroba

Creutzfeldtova–Jakobova choroba (CJN) je nejčastějším lidským prionovým onemocněním, [8] neuropatologicky charakterizovaným spongiformní encefalopatií mozkové a/nebo mozečkové kůry a/nebo subkortikální šedé hmoty. Může být také definována jako encefalopatie s PrP-imunoreaktivitou v podobě plak a/nebo difúzních synaptických a/nebo perivakuolárních depozit. [9] Podle etiologie CJN členíme na nejčastější formu sporadickou (sCJN), genetickou (gCJN) a získanou, která je dále dělena na iatrogenní (iCJN) a variantní (vCJN). [10]

##### 1.1.1.1 Sporadická forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby

Sporadická CJN (sCJN) začíná náhodnou konverzí fyziologického celulárního prionového proteinu (PrP<sup>C</sup>) do podoby patologicky konformovaného PrP<sup>Sc</sup> s převahou  $\beta$ -skládaného listu. Tímto mechanismem započne přibližně 85 % případů CJN. [11] Výskyt sporadické formy je celosvětově hlášen jako 1-2 případy na milion obyvatel. [12] Neuropatologicky sCJN charakterizuje spongiformní přeměna šedé hmoty, glióza, výrazný úbytek neuropilu, ztráta neuronů a agregáty PrP<sup>Sc</sup> lokalizované především extracelulárně, s tím, že intracelulární lokalizace je možná. Klinika onemocnění zahrnuje rychle progredující kognitivní dysfunkci, pyramidové a/nebo extrapyramidové příznaky, cerebelární ataxii, vizuospaciální dysfunkci, myoklonus (celkový nebo postihující některé svalové skupiny) a akinetický mutismus. [13]

### **1.1.1.2 Genetická forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby**

Genetickou (gCJN), či méně přesně familiární formu CJN, podmiňuje přítomnost dědičné mutace v genu *PRNP*, vyskytující se v 10–15 % případů CJN. [14] V *PRNP* je známo více než 50 mutací, [15] přičemž v České republice převládá mutace E200K, která je zároveň nejčastější mutací v Evropě. [16]

### **1.1.2 Získaná forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby**

#### **1.1.2.1 Iatrogenní forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby**

Iatrogenní forma CJN (iCJN) vzniká přenosem PrP<sup>Sc</sup> během lékařských nebo chirurgických zákroků. [17] iCJN představuje méně než 1 % všech případů CJN, [18] nicméně bylo popsáno široké spektrum procedur, při nichž k přenosu došlo – při transplantaci tvrdé pleny mozkové, rohovky, transmisí z chirurgických nástrojů, zavedením hlubokých elektrod EEG, po léčbě lidským růstovým hormonem či lidským gonadotropinem i sekundární infekcí vCJN přenesené transfuzí krevních derivátů. [19] Celkem je známo 492 případů. [20]

#### **1.1.2.2 Variantní forma Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby**

Variantní CJN (vCJN) souvisí s nákazou produkty kontaminovanými bovinní spongiformní encefalopatií (BSE). Jako zajímavost uvádíme tři pravděpodobné případy přenosu vCJN krevní transfuzí, [19, 20] kvůli kterým platí zákaz dárcovství krve u všech osob, které žily ve Spojeném království během epidemie BSE. [21] Kromě toho byly v poslední době zaznamenány tři případy nákazy laboratorních pracovníků pracujících s BSE-kontaminovaným materiálem (v roce 2016 v Itálii, 2018 a 2021 ve Francii). [22, 23] Neuropatologicky vCJN vykazuje morfologické a imunohistochemické odlišnosti od všech ostatních typů lidských prionových onemocnění – je charakterizována hojnými floridními „daisy-like“ plakami. [24] Na rozdíl od sCJN a gCJN byla ve 100 % případů vCJN prokázána přítomnost PrP<sup>Sc</sup> jak imunohistochemicky, tak Western blotem, ve všech typech lymfatické tkáně (tonzily, lymfatické uzliny, slezina), což vysvětluje možnost využití biopsie tonzil při klinickém podezření na vCJN při chybění bilaterálních hyperintenzí pulvinaru na MRI. [25] Geneticky, až na jednu výjimku (pacient s genotypem MV), [26] byli všichni pacienti MM homozygoté. [27]

### **1.1.3 Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom**

Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom (GSS) je definován jako pomalu progredující autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění, [28] nebo jako encefalo(myelo)patie s multicentrickými PrP plakami v mozkové a mozečkové kůře a bazálních gangliích. [29] GSS je prvním lidským prionovým onemocněním, u kterého byla prokázána mutace v genu *PRNP* [28] – v České republice je nejčastější mutace P102L. Klinicky se GSS manifestuje cerebelární ataxií a pomalu progredující demencí s extrapyramidovými příznaky, zhoršením zraku, sluchu, myoklonem, spastickou paraparézou a hyporeflexií až areflexií dolních končetin. [30]

### **1.1.4 Fatální familiární insomnie**

Fatální familiární insomnie (FFI) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací D178N v genu *PRNP* za přítomnosti MM polymorfismu na kodonu 129. [31] V České republice FFI nebyla dosud zaznamenána.



### 1.1.5 Kuru

Kuru, neurodegenerativní nezánetlivé infekční onemocnění, se začalo se objevovat kolem roku 1900 v Papui-Nové Guineji mezi kanibalskými kmeny, přičemž epidemie kuru eskalovala mezi lety 1940–1950. [32, 33] Dnes je toto onemocnění považováno za vymizelé.

### 1.1.6 Variabilně k proteáze senzitivní prionopatie

Variabilně k proteáze senzitivní prionopatie (VPSPr) je relativně nedávno popsán prionové onemocnění poprvé zmíněné v roce 2008, pro které jsou typické jsou PrP-immunoreaktivní „mikroplaky“ a „plaque-like“ depozita. [7] VPSPr je považována za sporadickou formu lidského prionového onemocnění, přičemž byly zaznamenáni pacienti se všemi typy polymorfismů na kodonu 129, avšak s převahou VV homozygotů, kteří vykazují nejrozvinutější neuropatologické postižení ve formě plak. [34]

## 1.2 Alzheimerova choroba

Alzheimerova nemoc (AN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění a vůbec nejčastější forma demence. [35] Diagnostickými znaky nutnými pro vyslovení neuropatologické diagnózy AN jsou:

- (1) extracelulární plaky složené majoritně z A $\beta$ ,
- (2) intracelulární NFT tvořená hyperfosforylovaným tau proteinem.

Přibližně na 5 % případů AN se podílí významná genetická predispozice – jsou známy tři kauzální geny pro autozomálně dominantně děděnou familiární AN (*APP*, *PSEN1* a *PSEN2*) a jeden genetický rizikový faktor (alela *APOE $\epsilon$ 4*) – asi 25 % osob nese jednu alelu *APOE $\epsilon$ 4*, 2-3 % alely dvě. [36] Podle věku při začátku onemocnění se AN člení na formu s časným a pozdním začátkem s hranicí 65 let. Většina případů spadá do kategorie s pozdním začátkem, mezi případy s časným začátkem nacházíme přibližně 60 % pacientů s genetickou zátěží. [37] Klinicky se jak časná, tak pozdní AN v důsledku převažujícího postižení transtentoriální oblasti, parahipokampu a hipokampu projevuje amnézií a alterací epizodické paměti. Postupem neuropatologických změn do temporální, parietální a frontální oblasti klinické obtíže progredují, přidružují se poruchy řeči, exekutivních a zrakově-konstruktivních funkcí. [38]

### 1.3 Tauopatie

Tau protein ve své fyziologické podobě interaguje s mikrotubuly a hraje zásadní roli v intracelulárním transportu. Tauopatie jsou skupinou onemocnění vycházející z patologické akumulace hyperfosforylovaného tau proteinu, přičemž podle počtu opakování vazebných míst pro mikrotubuly se rozlišují tři základní kategorie tauopatií – 4R-tauopatie s převahou čtyř opakování vazebného místa, 3R tauopatie s převahou tří opakování vazebného místa a smíšené 3R/4R tauopatie s kombinací obou vzorců. [38]

#### 1.3.1 4R-tauopatie

##### 1.3.1.1 Progresivní supranukleární obrna

Progresivní supranukleární obrna (PSP) neboli Steelův-Richardsonův-Olszewskiho syndrom, je vůbec nejčastější primární tauopatií a spadá mezi 4R-tauopatie. [38] Neuropatologická diagnostika stojí na přítomnosti NFT a neuropilových vláken v pontu, substantii nigře, subthalamickém jádru a pallidu (nejméně ve třech z uvedených lokalizací) a nízké až vysoké hustotě NFT nebo neuropilových vláken v dalších oblastech mozku. [39] Geneticky

může sehrávat roli mutace v genu *MAPT*, mutace *leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)* je vzácnou monogenní příčinou PSP. [40] Klinické spektrum PSP je široké a zahrnuje Richardsonův syndrom, parkinsonismus, kortikobazální syndrom, nonfluentní variantu primární progresivní afázie s řečovou apraxií, frontální symptomatiku klinicky identickou s behaviorální variantou frontotemporální lobární degenerace (bvFTD) a vzácně predominantně cerebelární ataxií. [41] Nejběžnějším je Richardsonův syndrom vyznačující se pády, nestabilitou při chůzi, bradykinezi, mírnými změnami osobnosti (apatie, disinhibice), zpomalením kognitivních funkcí, pomalou, hypofonickou řečí a znesnadněním očních pohybů. [42]

#### **1.3.1.2 Kortikobazální degenerace**

Kortikobazální degenerace (CBD) je vzácné neurodegenerativní onemocnění spadající do skupiny 4R-tauopatií, [43] mající majoritně podobu sporadického onemocnění. Neuropatologicky je onemocnění definováno kortikálními a striatálními tau-pozitivitami jak v neuronech, tak v glii, zejména v podobě astrocytárních plak a „thread-like“ inkluzí v bílé i šedé hmotě. [44] Klinicky se CBD manifestuje asymetrickým parkinsonismem a kognitivním deficitem. [45]

#### **1.3.1.3 Nemoc argyrofilních zrn**

Nemoc argyrofilních zrn (AGD) je často opomíjenou a údajně poddiagnostikovanou sporadickou 4R-tauopatií. [46] Typickým neuropatologickým nálezem jsou tau-pozitivní argyrofilní zrna v limbických strukturách spolu s oligodendroglialními „coiled bodies“ a neuronálními intracytoplazmatickými tau-pozitivními granulárními inkluzemi zvanými pretangly. [47] Klinicky se nejčastěji projevuje pomalu progredujícím kognitivním deficitem mírného až středního stupně s častými neuropsychiatrickými obtížemi. [47]

#### **1.3.1.4 Na věk vázaná tau-astrogliopatie**

Pojem na věk vázaná tau-astrogliopatie (ARTAG) zastřešuje morfologické spektrum astroglialní patologie detekovatelné imunohistochemickými metodami – zejména protilátkami proti hyperfosforylované formě tau a 4R izoformě. Přítomny bývají „thorn-shaped“ astrocyty v glia limitans a bílé hmotě i solitární astrocyty nebo jejich klastry s perinukleární cytoplazmatickou imunoreaktivitou, která se rozšiřuje do astroglialních výběžků jako jemná fibrilární nebo granulární imunopozitivita lokalizovaná v šedé hmotě. Klinickopatologické studie naznačují, že ARTAG se projevuje spíše fokálními symptomy jako je afázie. [48]

### **1.3.2 Smíšené 3R/4R tauopatie**

#### **1.3.2.1 Primární na věk vázaná tauopatie**

Primární na věk vázanou tauopatii (PART) neuropatologicky definuje přítomnost neurofibrilárních klubek nerozeznatelných od těch u AN a zároveň nepřítomnost extracelulárních A $\beta$  plak. Klinická symptomatologie není u řady pacientů přítomna, u jiných se vyskytují poruchy paměti – obecně však platí, že jen minimum pacientů vykazuje závažnější klinické příznaky. [49]

#### **1.3.2.2 Chronická traumatická encefalopatie**

Chronická traumatická encefalopatie (CTE) je popisována jako neurodegenerativní porucha charakteru tauopatie spojená s opakovanými traumaty hlavy. [50] Neuropatologický nález se pohybuje v rozmezí od fokálních perivaskulárních epicenter NFT ve frontálním neokortexu, po těžkou 3R i 4R tauopatii postihující rozsáhlé oblasti mozku včetně mediálního temporálního laloku. [51] Příznaky chronické traumatické encefalopatie se objevují

většinou roky po traumatu, nejprve zahrnují bolesti hlavy a poruchy koncentrace, v těžkých případech demenci a agresivitu. [52]

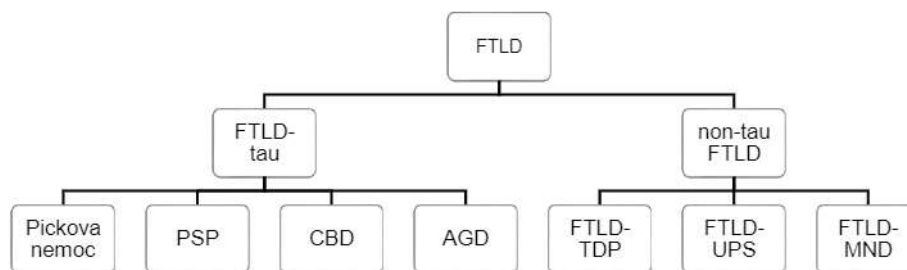
### 1.3.3 3R-tauopatie

#### 1.3.3.1 Pickova choroba

Původně splývaly termíny Pickova choroba (PiD) a frontotemporální demence – jako PiD označovaly všechny případy demence spojené s makroskopicky zřejmou „knife blade“ atrofií frontálních a temporálních laloků, [53] dnes je termín vyhrazen pro případy demencí s tau-pozitivními Pickovými tělísky. [54] Řazena je mezi tzv. 3R-tauopatie a vyskytuje se vzácně jak v podobě sporadické, tak familiární. [55]

### 1.4 Frontotemporální lobární degenerace

Frontotemporální lobární degenerace jsou skupinou chorob, mezi které řadíme jak některé tauopatie, tak non-tau případy. Jejich neuropatologické dělení je následující:



Obr. 1 – Rozdělení FTLD.

Klinické fenotypy FTLD zahrnují nejčastější behaviorální variantu FTD (bvFTD), primární progresivní afázii (PPA), kortikobazální syndrom [56] a nejméně častou sémantickou demenci (SD). [57] Klinický nálezu koreluje spíše s lokalizací patologických inkluzí než s jejich typem, ale jak z názvů jednotlivých kategorií FTLD vyplývá, setkat se můžeme s inkluzemi tau, TDP-43 a ubikvitinem.

bvFTD charakterizuje postižení dorsálního laterálního prefrontálního kortexu, což interaguje s oběma parietálními laloky a vede ke ztrátě exekutivních funkcí. [58, 59] Disinhibice je spojena s degenerací pravého orbitofrontálního kortexu [60] a vede ke společensky nevhodnému chování. Atrofie striata bývá spojena se stereotypy (klepání, pohupování, vyplazování jazyka) [61] a asymetrická atrofie temporálního laloku s komplexními kompulzivními projevy. [62] Obsedantně kompulzivní chování u bvFTD koreluje se ztrátou šedé hmoty globus pallidus bilaterálně, levého putamen a levého středního a dolního temporálního gyru. [63]

PPA se primárně projevuje jazykovými obtížemi – pokud je majoritně zasažen levý temporální lalok, dominují obtíže jazykového charakteru s pomalou ztrátou sémantických znalostí, pokud je majoritně zasažen pravý temporální lalok, převažují behaviorální příznaky.

Kortikobazální syndrom je klinickým fenotypem charakterizovaným kortikálními a extrapyramidovými příznaky. Apraxie, kortikální sensorický deficit a fenomén „cizí končetiny“ jsou nejčastějšími kortikálními příznaky, zatímco asymetrický parkinsonismus, dystonie a myoklonus představují typické příznaky extrapyramidové. Parkinsonismus u kortikobazálního syndromu je charakteristicky asymetrický až jednostranný. [64] S FTLD

je spojena vysoká genetická zátěž a až v 50 % případů se setkáváme s pozitivní rodinnou anamnézou – nalézány bývají nejčastěji mutace v genu *MAPT*, dále *programulinu (PGRN)*, *C9orf72*, *TARDBP*, *VCP* a *CHMP2B*. [65]

## **1.5 Synukleonopatie**

### **1.5.1 Parkinsonova nemoc**

Parkinsonova nemoc (PN) je forma multisystémové  $\alpha$ -synukleinopatie. Vede k rigiditě, bradykinezi, posturální instabilitě a klidovému tremoru [66] vyplývajících ze selektivní ztráty  $\alpha$ /nebo degenerace dopaminergních neuronů v substantia nigra, pars compacta. Neuropatologicky onemocnění charakterizuje přítomnost intracelulárních Lewyho tělísek a početných Lewyho neuritů pozitivních v reakci s protilátkou proti  $\alpha$ -syn. [67] Histopatologická diagnóza PN vyžaduje dva klíčové rysy: ztrátu neuronů a přítomnost Lewyho tělísek v substantia nigra. [68] Geneticky může mít PN sporadický i genetický charakter. Existují autozomálně dominantní i autozomálně recesivní varianty, mezi něž se řadí mutace v genu pro  $\alpha$ -synuklein (*SNCA*) nebo *Parkinu 2 (PARK2)*.

### **1.5.2 Demence s Lewyho tělísky a Parkinsonova choroba s demencí**

Demence s Lewyho tělísky (DLB) je neuropatologicky charakterizována depozity  $\alpha$ -syn v Lewyho tělískách a Lewyho neuritech a sekundární ztrátou populací tegmentálních dopaminových buněk a cholinergních populací bazálního předního mozku. [69] Stejný neuropatologický nález provází demenci při PN, rozhodující je v těchto případech doba nástupu jednotlivých klinických příznaků (demence vs. parkinsonismu). [70] Mezi základní klinická kritéria patří: (1) opakující se vizuální halucinace, (2) kolísání pozornosti a bdělosti, (3) parkinsonské motorické příznaky. [69]

### **1.5.3 Multisystémová atrofie**

Multisystémová atrofie (MSA) je sporadická progresivní neurodegenerativní porucha dospělého věku projevující se v různé míře kombinací parkinsonismu, cerebelární, autonomní a motorické dysfunkce. [71] Neuropatologickým znakem MSA jsou inkluze  $\alpha$ -syn v glii – majoritně oligodendroglia, a neuronech, a to jak v centrálním, tak periferním nervovém systému. [72] Klinicky je MSA charakterizovaná kombinací autonomních obtíží, parkinsonismu a ataxie. [73]

## **1.6 Onemocnění motorického neuronu**

### **1.6.1 Amyotrofická laterální skleróza**

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) byla historicky považována za onemocnění výhradně motorického systému, což ji zařadilo do skupiny onemocnění motorického neuronu (MND), do dnešního dne však byla popsána řada případů zahrnujících demenci a poruchy chování. Degenerativní změny jsou většinou pozorovatelné v motorické oblasti. Nápadný je počet atrofovaných  $\alpha$ -motorických neuronů lokalizovaných v přední šedé hmotě míchy a motorických neuronů jader hlavových nervů v mozkovém kmeni. [74] Postiženy jsou i Betzovy buňky v primární motorické kůře. Ztráta motorických neuronů vede k chronické denervaci s neurogenní atrofií a tukovou pseudohypertrofií v příčně pruhovaných svalech končetin a svalech dýchacích. Přibližně 10 % případů ALS bývá spojováno s mutacemi v *SOD1*, *C9orf71*, *TARDBP* a *hmRNP A1 + hmRNP A2B1*. [75]

ALS je dnes klinicky členěno do pěti podskupin na:

- (1) ALS s kognitivní poruchou (přítomností apatie, nebo dvou či více behaviorálních/kognitivních změn),
- (2) ALS s poruchou chování (s exekutivní a/nebo jazykovou dysfunkcí),
- (3) ALS s kombinovanou kognitivní a behaviorální poruchou,
- (4) plně vyvinutou behaviorální variantu frontotemporální demence v kombinaci s ALS (definovanou postupným zhoršováním chování a/nebo poznávání a přítomností nejméně tří behaviorálních/kognitivních změn),
- (5) komorbidní ALS a AN. [76]

## **1.7 Onemocnění s opakováním tripletů**

### **1.7.1 Huntingtonova chorea**

Huntingtonova chorea je autosomálně dominantně dědičná progresivní neurodegenerativní porucha projevující se choreou, dystonií, poruchami chování a kognice, [77] s typickým klinickým počátkem ve středním věku. [78] Neuropatologicky nemoc charakterizuje selektivní ztráta GABAergních neuronů ve striatu, později progredující ve ztrátu neuronálních populací globus pallidus, nucleus subthalamicus, hipokampu, substantie nigry, hypothalamu, thalamu, mozečku a kůry mozkové. Mutovaný huntingtin se majoritně hromadí v jádrech neuronů. [38] Příčinnou genetickou mutací je zmnožená cytosin-adenin-guanin (CAG) trinukleotidová repetice v genu kódujícím protein huntingtin. [78] Prvním klinickým projevem bývají poruchy chování, často tyto příznaky doplňuje ztráta volní hybnosti, po letech se přidává chorea, dystonie, dysartrie a dysfagie. [38]

### **1.7.2 Friedreichova ataxie**

Friedreichova ataxie je nejčastější dědičnou ataxií s autozomálně recesivním způsobem dědičnosti a počátkem onemocnění obvykle před obdobím puberty. [79] Nejnápadnějším neuropatologickým nálezem je atrofie hrudní míchy, zadních kořenů míšních a nucleus dentatus mozečku. [38] U 96 % pacientů je přítomna autozomálně recesivně děděná homozygotní expanze trinukleotidové repetice guanin-adenin-adenin (GAA) na chromozomu 9q13, která způsobuje transkripční defekt genu *Frataxin (FXN)*. [80] Charakteristické klinické rysy zahrnují progresivní ataxii, dysartrii, ztrátu vibračního citu a sekundární změny kloubního postavení. [79]

## **1.8 Komorbidní neurodegenerativní onemocnění**

Rychlejší progrese onemocnění, atypický klinický průběh či snížení schopnosti odpovědi na podávanou medikaci, jsou typickými důsledky existence komorbidních případů neurodegenerativních onemocnění. Podle typu překryvu neurodegenerativních onemocnění lze vyčlenit tři podskupiny:

- (1) Souběžná neuropatologická onemocnění, která definuje přítomnost dvou a více rozvinutých neurodegenerativních onemocnění, přičemž všechny jednotky splňují příslušná neuropatologická diagnostická kritéria, tj. podmínku přítomnosti specifických proteinových depozit i jejich adekvátní distribuci. Častá je kombinace AN se synukleinopatiemi či CJN s tauopatiemi.
- (2) Konkomitantní neurodegenerativní patologie v ohraničených oblastech mozku, kdy je přítomno jedno primární neurodegenerativní onemocnění splňující neuropatologická diagnostická kritéria spolu se specifickými

proteinovými agregáty charakteristickými pro jinou neurodegenerativní jednotku, ovšem svým omezeným rozsahem a distribucí nenaplnující kritéria finální neuropatologické diagnózy.

(3) Smíšená neuropatologie, neboli smíšená demence, je dána přítomností jednoho neurodegenerativního onemocnění naplňujícího svá diagnostická kritéria, spolu s vaskulární patologií. Nejčastěji do této kategorie spadají pacienti s AN či DLB. Vaskulární postižení má charakter rozšíření perivaskulárních prostor v oblasti bazálních ganglií a centrum semiovale. [38]

## **2 HYPOTÉZY A CÍLE PRACÍ**

### **2.1 Mikromorfologická charakterizace archikortikálních a neokortikálních neuritických plak v případech tzv. „čistě“ Alzheimerovy nemoci a Alzheimerovy nemoci s komorbidní synukleinopatií.**

Hypotéza H1: Archikortikální a neokortikální neuritické plaky se liší svou mikromorfologickou stavbou, bulbózní dystrofické neuritické změny jsou více zřetelné u komorbidních případů.

### **2.2 Mikromorfologická charakterizace extracelulárních proteinových depozit u komorbidních případů Creutzfeldtova–Jakobovy choroby a Alzheimerovy nemoci, popis dystrofických neuritických změn v plakách PrP<sup>Sc</sup>.**

Hypotéza H2: Extracelulární depozita tvořená A $\beta$  a PrP<sup>Sc</sup> kolokalizují. Dystrofické změny v PrP<sup>Sc</sup> plakách jsou identické s dystrofickými neuritickými změnami patrnými u Alzheimerovy choroby.

### **2.3 Mikromorfologická charakterizace extracelulárních proteinových depozit u případů Gerstmannova–Sträusslerova–Scheinkerova syndromu a jejich vztah k dystrofickým neuritickým změnám.**

Hypotéza H3: Extracelulární plaky PrP<sup>Sc</sup> u Gerstmannova–Sträusslerova–Scheinkerova syndromu hojně kolokalizují s dystrofickými neurity.

### **2.4 Charakterizace případů Creutzfeldtova–Jakobovy choroby po neuropatologické, genetické, imunologické a klinické stránce a z pohledu radiodiagnostiky.**

Hypotéza H4: Mezi případy Creutzfeldtova–Jakobovy choroby je jen malé procento případů bez komorbidit. Komorbidity mohou mít vliv na klinické projevy, hladiny biomarkerů a výsledky zobrazovacích metod.

### **2.5 Utřídění názvosloví jednotlivých podtypů extracelulárních plak u Alzheimerovy choroby a prionóz, jejich vzájemné srovnání.**

### **2.6 Shrnutí dosavadních neuropatologických poznatků o amyotrofické laterální skleróze.**

### **2.7 Shrnutí 20 let zkušeností národní laboratoře pro prionová onemocnění s užívanými diagnostickými postupy a množstvím zachycených případů. Porovnání s dalšími státy a vysvětlení odlišností v diagnostickém procesu.**

### **3 MATERIÁL A METODIKA**

#### **3.1 Tkáňové vzorky**

Vzorky mozkové tkáně byly fixovány po dobu 3-4 týdnů v pufrovaném 10% formalinu. Tkáňové bloky vybrané pomocí standardizovaného protokolu byly poté zality do parafínu za použití automatického tkáňového procesoru. Byly připraveny 5 µm silné řezy a nabarveny hematoxylinem-eosinem, Klüver-Barrera a impregnovány stříbrem. K analýze bylo vybráno třicet šest reprezentativních bloků ze standardizovaných oblastí mozku.

#### **3.2 Imunohistochemie a imunofluorescence**

5 µm silné řezy byly deparafinizovány a následně inkubovány s primárními protilátkami po dobu 20 minut při pokojové teplotě. Pro barvení protilátkami proti Aβ a PrP<sup>Sc</sup> byla před primární protilátkou aplikována 96% kyselina mravenčí. Pro vizualizaci pro účely světelné mikroskopie byly použity sekundární protilátky konjugované s křenovou peroxidázou (EnVision FLEX/HRP, Dako M822, Glostrup, Dánsko), aplikovány po dobu 20 minut při pokojové teplotě. Vzorky byly poté inkubovány s DAB (Substrate-Chromogen Solution, Dako K3468, Glostrup, Dánsko) po dobu 10 minut, aby proběhla vizualizační reakce. Pro konfokální mikroskopii byly použity sekundární protilátky konjugované s Alexa Fluor®. Parafínové řezy byly ošetřeny 20× TrueBlack® (Biotium 23007, Fremont, CA, USA) zředěným v 1× 70% alkoholu k potlačení lipofuscinové autofluorescence.

#### **3.3 Primární protilátky**

K posouzení byly vybrány hipokampální oblasti včetně entorhinálního a transentorhinálního kortexu. Ty byly inkubovány s primárními protilátkami proti následujícím antigenům: (1) PrP (1:8000, myší monoklonální, klon 12F10; Bertin Pharma A03221, Bordeaux, Francie), (2) PrP (1:3000, myší monoklonální, klon 6H8; Prionics 7500996, Schlieren, Švýcarsko), (3) Aβ (1:1000, myší monoklonální, klon 6F/3D; Dako M0872, Glostrup, Dánsko), (4) Phospho-Tau (Ser202, Thr205; 1:500, myší monoklonální, klon AT8; Thermo Fisher Scientific MN1020, Waltham, ME, USA), (5) Ubikvitin (1:500, králičí polyklonální; Dako Z0458, Lakeside, Spojené království), (6) fosfoTDP-43 (1:4000, myší monoklonální, klon 11-9; Cosmo Bio TIP-PTD-M01, Carlsbad, CA, USA), (7) α-synuklein (1:1000, myší monoklonální, klon 5G4; Dianova NDG-76506, Barcelona, Španělsko).

#### **3.4 Sekundární protilátky**

Detekce barvení byla pro účely imunohistochemie provedena pomocí křenové peroxidázy–diaminobenzidinu a sekundární protilátky konjugované s Alexa Fluor® 488 (1:1000, oslí anti-králičí, H + L IgG, Thermo Fischer Scientific, Waltham, ME, USA) a Alexa Fluor® 568 (1:1000, oslí anti-myší, H + L IgG, Thermo Fischer Scientific, Waltham, ME, USA) pro imunofluorescenční barvení. Sklíčka inkubovaná pouze se sekundární protilátkou byla použita jako kontroly specifity.

#### **3.5 Konfokální mikroskopie**

Koexprese patogenních proteinových agregátů byla zobrazena pomocí konfokálního fluorescenčního laserového skenovacího mikroskopu Leica TCS SP5 (Leica Microsystems Inc., Wetzlar, Německo). Byl zvolen objektiv HCX PL APO se zvětšením 60× a s pinhole 1 AU a olejovou imerzí. Sekundární oslí protilátka proti králičímu IgG byla konjugována s Alexa Fluor® 488 a excitována při 488 nm z víceřádkového argonového laseru o výkonu 65 mW, oslí protilátka proti myšimu IgG byla konjugována Alexa Fluor® 568, excitována při 561 nm z 20 mW DPSS laseru.



## **4 VÝSLEDKY PRACÍ**

### **4.1 Mikromorfologická charakterizace archikortikálních a neokortikálních neuritických plak v případech tzv. „čistě“ Alzheimerovy nemoci a Alzheimerovy nemoci s komorbidní synukleinopatií.**

Jankovska N, Olejar T, Kukul J, Matej R. Different Morphology of Neuritic Plaques in the Archicortex of Alzheimer's Disease with Comorbid Synucleinopathy: A Pilot Study. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(10):948-958. doi: 10.2174/1875692117999201215162043. **IF 3,498**

### **4.2 Mikromorfologická charakterizace extracelulárních proteinových depozit u komorbidních případů Creutzfeldtova–Jakobovy choroby a Alzheimerovy nemoci, popis dystrofických neuritických změn v plakách PrP<sup>Sc</sup>.**

Jankovska N, Olejar T, Matej R. Extracellular Protein Aggregates Colocalization and Neuronal Dystrophy in Comorbid Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: A Micromorphological Pilot Study on 20 Brains. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 20;22(4):2099. doi: 10.3390/ijms22042099. **IF 6,208**

### **4.3 Mikromorfologická charakterizace extracelulárních proteinových depozit u případů Gerstmannova–Sträusslerova–Scheinkerova syndromu a jejich vztah k dystrofickým neuritickým změnám.**

Jankovska N, Matej R, Olejar T. Extracellular Prion Protein Aggregates in Nine Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome Subjects with Mutation P102L: A Micromorphological Study and Comparison with Literature Data. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 10;22(24):13303. doi: 10.3390/ijms222413303. **IF 6,208**

### **4.4 Charakterizace případů Creutzfeldtova–Jakobovy choroby po neuropatologické, genetické, imunologické i klinické stránce a z pohledu radiodiagnostiky.**

Jankovska N, Rusina R, Keller J, Kukul J, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Biomarkers Analysis and Clinical Manifestations in Comorbid Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Study in 215 Autopsy Cases. *Biomedicines.* 2022 Mar 16;10(3):680. doi: 10.3390/biomedicines10030680. **IF 4,757**

### **4.5 Utřídění názvosloví jednotlivých podtypů extracelulárních plak u Alzheimerovy choroby a prionóz, jejich vzájemné srovnání.**

Jankovska N, Olejar T, Matej R. Extracellular Amyloid Deposits in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: Similar Behavior of Different Proteins? *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 22;22(1):7. doi: 10.3390/ijms22010007. **IF 5,924**

### **4.6 Shrnutí dosavadních neuropatologických poznatků o amyotrofické laterální skleróze.**

Jankovska N, Matej R. Molecular Pathology of ALS: What We Currently Know and What Important Information Is Still Missing. *Diagnostics (Basel).* 2021 Jul 29;11(8):1365. doi: 10.3390/diagnostics11081365. **IF 3,992**

### **4.7 Shrnutí 20 let zkušeností národní laboratoře pro prionová onemocnění s užívanými diagnostickými postupy a množstvím zachycených případů. Porovnání s dalšími státy a vysvětlení odlišností v diagnostickém procesu.**

Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics (Basel).* 2021 Oct 1;11(10):1821. doi: 10.3390/diagnostics11101821. **IF 3,992**

## 5 DISKUZE

### 5.1 Mikromorfologická charakterizace archikortikálních a neokortikálních neuritických plak v případech tzv. „čistě“ Alzheimerovy nemoci a Alzheimerovy nemoci s komorbidní synukleinopatií.

V pilotní studii jsme se zabývali neuritickými změnami u případů komorbidní Alzheimerovy nemoci a synukleinopatií. Celkem bylo analyzováno 28 případů, 14 z nich bylo postiženo tzv. „čistou“ AN, 10 případů mělo plně vyvinutou jak AN, tak DLB a u 4 případů se jednalo o plně vyvinutou AN s Lewyho tělísky převážně v limbickém systému, majoritně v amygdale, tzv. amygdala Lewy bodies (ALB). Do kohort byli pacienti řazeni tak, aby byl u všech přibližně stejný věk v době úmrtí a tíže postižení alzheimerovskými změnami. Studie zahrnovala jak imunohistochemické metody sledované klasickou světelnou mikroskopií, tak imunofluorescenční metody zobrazované vícekanálovou konfokální fluorescenční mikroskopií – užívanými protilátkami byly protilátky proti A $\beta$ , fosforylovanému tau (AT8; Ser202, Thr205) a ubikvitinu.

Naše hypotéza vyplývající z pozorování v průběhu rutinního vyšetřování těchto případů se potvrdila. Bulbózní dystrofické změny jsou nejvýraznější v případech komorbidní AN/DLB, méně nápadné, ale přítomné v případech AN/ALB a vzácné a málo vyjádřené v případech „čisté“ AN. Tyto změny jsou pozorovatelné především v archikortikálních plakách, u nichž jsme pomocí vícekanálové konfokální fluorescenční mikroskopie prokázali, že je dominantně tvoří dystrofické a často bulbózní neurity, zatímco A $\beta$  extracelulární složka plak je upozaděná. Naopak v neokortikálních plakách dominuje A $\beta$ , neuritické změny jsou méně nápadné a nemají bulbózní charakter.

Vzhledem k relativně malému počtu vzorků nejsou výsledky statisticky signifikantní, ale je jednoznačně patrný trend maximálních dystrofických změn v archikortexu komorbidních AN/DLB případů. Domníváme se, že za rozdílnou mikromorfologii neokortikálních a archikortikálních plak stojí rozdílný vývojový původ a stavba archikortexu a neokortexu. Naší druhou domněnkou je, že dystrofické změny jsou patrné u všech případů v jejich iniciačním a progresivním stádiu, ale jelikož pacienti s čistou AN přežívají nejdéle, dochází k již dříve popisovanému fenoménu vyhoření neuritických změn. U komorbidních případů vzhledem k rychlejší progresi onemocnění a časnějšímu úmrtí dochází k „odkrytí“ těchto změn.

### 5.2 Mikromorfologická charakterizace extracelulárních proteinových depozit u komorbidních případů Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby a Alzheimerovy nemoci, popis dystrofických neuritických změn v plakách PrP<sup>Sc</sup>.

Touto studií jsme se zaměřili na mikromorfologický vzhled plak u komorbidních případů AN a sporadické CJN. Do kohorty bylo vybráno 20 komorbidních případů, které jsme vyšetřovali jak pomocí imunohistochemických, tak imunofluorescenčních metod. Předpokládali jsme, že extracelulární depozita A $\beta$  a PrP<sup>Sc</sup> budou ve většině případů kolokalizovat, a že případné rozdíly v mikromorfologickém charakteru plak by mohly být vysvětleny polymorfismy na kodonu 129 (methionin/valin) nebo neuropatologickým stádiem AN.

Naše původní hypotéza byla částečně potvrzena, protože jsme byli schopni nalézt případy s kolokalizujícími A $\beta$  a PrP<sup>Sc</sup> depozity, ačkoliv procentuálně jsme předpokládali větší účast případů s výraznou kolokalizací. Náš předpoklad, že charakter kolokalizací by mohl mít spojitost s polymorfismy 129. kodonu PRNP nebo s tíží alzheimerovské patologie se nepotvrdil.

Dystrofické neuritické změny jsou obdobného charakteru jako u AN a vyskytují se jak v plakách smíšených, tak v plakách tvořených čistě PrP<sup>Sc</sup>. Hypotéza, že změny dystrofických neuritů budou obdobné u AN i CJN se potvrdila.

### **5.3 Mikromorfologická charakterizace extracelulárních proteinových depozit u případů Gerstmannova–Sträusslerova–Scheinkerova syndromu a jejich vztah k dystrofickým neuritickým změnám.**

Cílem další mikromorfologické studie bylo popsat charakter PrP<sup>Sc</sup> plak u Gerstmannova–Sträusslerova–Scheinkerova syndromu a jejich vztah k dystrofickým neuritickým změnám. Imunohistochemicky a imunofluorescenčně jsme vyšetřili veškeré známé případy tohoto velmi vzácného hereditárního neurodegenerativního onemocnění v České republice. Celkem se jednalo o 9 pacientů s mutací P102L v genu PRNP, z toho dva subjekty jsou ve vztahu otec-dcera, dva matka-syn.

Při použití dvou klonů protilátek proti prionovému proteinu (12F10 a 6H4) jsme u všech případů prokázali přítomnost charakteristických multicentrických plak, avšak v menším množství, než je v odborné literatuře uváděno. U dvou vzájemně nepříbuzných případů byly přítomny rozměrné plaky nad 100 µm lokalizované do subikula a CA1 oblasti hipokampu, u ostatních případů převládaly malé sférické plaky měřící 2–10 µm, vyskytující se často solitárně, někdy v rámci multicentrických plak bez výraznější účasti dystrofických neuritů. Pokud byly dystrofické neurity přítomny, měly povětšinou charakter nebulbózních změn. Jedinou výjimkou s nápadnými dilatovanými neurity byla pacientka č. 7 – 39letá žena s 10letým trváním onemocnění, MM polymorfismem na kodonu 129, dcera subjektu č. 6, u kterého identické neuritické změny nebyly přítomny. Podobně jako v případech AN/DLB i u této pacientky byly bulbózní změny více prominentní v archikortikálních oblastech v porovnání s vývojově a stavebně odlišným neokortexem.

Užitím dvou protilátek proti Aβ jsme v žádném z případů neprokázali kolokalizaci Aβ a PrP<sup>Sc</sup>, což je nález konzistentní s poměrně nízkou kolokalizací i u případů CJN. Přesto byla překvapivá malá míra kolokalizace PrP<sup>Sc</sup> a dystrofických neuritických změn patrných v reakci s protilátkou proti fosforylovanému tau a to mj. i vzhledem k časté komorbiditě tauopatií a CJN.

### **5.4 Charakterizace případů Creutzfeldtova–Jakobovy choroby po neuropatologické, genetické, imunologické i klinické stránce a z pohledu radiodiagnostiky.**

Rozsáhlá retrospektivní studie probíhající ve spolupráci s imunologickou a genetickou laboratoří Národní referenční laboratoře lidských prionových chorob, Neurologickou klinikou 3. LF UK a FTN a Radiodiagnostickým oddělením Nemocnice Na Homolce si kladla za cíl podrobně charakterizovat případy CJN zachycené v České republice, popsat četnost a charakter komorbidit a případně nalézt vliv komorbidních neurodegenerativních chorob na hladiny biomarkerů, výsledky zobrazovacích metod či klinické projevy onemocnění. Všech 215 pacientů bylo podrobně neuropatologicky, geneticky a biochemicky vyšetřeno, byla získána klinická data, výsledky EEG vyšetření a MRI nálezu.

V literatuře již bylo popsáno relativně vysoké procento komorbidních případů, přesto pouhých 11,16 % „čistých“ případů CJN bylo překvapivým výsledkem. Jednoznačně nejpočetnější skupinou jsou případy komorbidní CJN s tauopatií (62,79%) – jedná se často o případy PART či AGD, ARTAG bývá zastížen častěji v komorbiditě CJN/AN/ARTAG. Dalších 20,47 % ve vyšetřené populaci tvořily případy CJN/AN, 3,26 % případů CJN/FTLD a 2,33 % CJN/synukleinopatie.

Klinicky všech 215 případů splňovalo kritéria pro možnou CJN – všichni pacienti trpěli demencí a alespoň dvěma ze čtyř nutných klinických příznaků, kterými jsou (1) pyramidální nebo extrapyramidové příznaky, (2) vizuospeciální nebo cerebelární dysfunkce, (3) myoklonus a (4) akinetický mutismus.

Ze získaných dat plyne, že:

(1) u „čisté“ CJN je významně nižší věk v době úmrtí – 60 let u „čistých“ případů vs. 65 let; u CJN s taopatií, 71 let u CJN/AN či CJN se synukleinopatiemi a 67 let u CJN/FTLD; (2) komorbidní případy CJN/tau jsou spojeny s vyšší pravděpodobností výskytu putaminálních hyperintenzí a s nižším MTA skóre na MRI; (3) komorbidita CJN/AN je spojena s vyšším věkem nástupu, nižší pravděpodobností rozvoje putaminálních hyperintenzí na MRI a s významně nižší hladinou beta-amyloidu v CSF; (4) čistá CJN ve srovnání s CJN/AN má nižší věk začátku onemocnění a nižší MTA skóre na MRI; (5) komorbidní CJN s taopatií se liší od komorbidní CJN/AN tím, že má nižší věk nástupu, nižší MTA skóre a vyšší hladiny beta-amyloidu v CSF; (6) komorbidní patologie nezávisí na polymorfismech kodonu 129 ani genetickém pozadí CJN.

Hypotézy stanovené před zahájením retrospektivní studie se naplnily – dominují komorbidní případy, komorbidity mohou ovlivňovat jak obraz na MRI, tak hladiny biomarkerů v CSF. Podstatný vliv na klinické projevy komorbidity nemají z důvodu „přehlušení“ obtíží symptomy vyvolanými CJN.

### **5.5 Utřídění názvosloví jednotlivých podtypů extracelulárních plak u Alzheimerovy choroby a prionóz, jejich vzájemné srovnání.**

V této práci jsme věnovali pozornost podrobné klasifikaci a charakterizaci extracelulárních plak u jediných dvou typů neurodegenerativních onemocnění charakterizovaných výskytem extracelulárních depozit. Informace jsme doplnili srovnáním charakteru a chování plak u obou typů onemocnění. Přestože jsou termíny pro jednotlivé typy plak užívány prakticky v každé tématické učebnici či vědecké práci, názvosloví není striktně dodržováno a často dochází k záměnám pojmů a tedy pozměnění významu informací.

Jedná se o první systematickou klasifikaci morfologických podobností a rozdílů mezi extracelulárními depozity amyloidu u AN a CJN. Práce názorně demonstruje široké spektrum specifických neuropatologických změn a upozorňuje na nutnost precizního užívání názvosloví z důvodu možnosti porovnávat a doplňovat zjištěná fakta.

### **5.6 Shrnutí dosavadních neuropatologických poznatků o amyotrofické laterální skleróze.**

V přehledovém článku byly shrnuty dosud zjištěné informace o ALS z pohledu neuropatologa ve spojitosti s genetickým podkladem a klinickým průběhem. Práce byla sestavena tak,

aby porovnála neuropatologický nález u různých skupin pacientů (se sporadickou i genetickou formou a různými mutacemi), vyjádřila se k charakteristickým lokalizacím patologických depozit a imunoreaktivitě inkluzí.

Zároveň práce diskutuje ALS jako možné kontinuum s FTLD, jelikož klinický průběh

u některých pacientů dokazuje spojitost mezi těmito jednotkami. K nálezu typickému pro ALS se u FTLD přidává některá z následujících variant: (1) FTLD-TDP (s TDP-43 inkluzemi), (2) FTLD-FUS (s FUS-positivními inkluzemi), (3) FTLD-tau (s tau-positivními inkluzemi), (4) FTLD-UPS (reagující s ubikvitinem nebo jinými markery ubikvitin-proteazomového systému) a (5) FTLD-NOS (neimunoreaktivní případy). Mezi případy dominují FTLD-TDP a FTLD-FUS, ale například u pacientů s mutací C9orf72 jsou typicky nacházeny inkluze ubikvitinu či jiné součásti ubikvitin-proteazomového systému.

Ačkoliv velké části patogeneze ALS stále nebylo porozuměno, některé hlavní molekulární dráhy, které mohou vyvolat selektivní poškození specifických neuronů, jsou již známy. Kromě toho může narušení konkrétních genů způsobujících ALS vést ke vzniku typických patologických inkluzí. Znalost těchto souvislostí může pomoci precizněji určit konečnou diagnózu, a odhalit potenciální souvislosti s jinými neurodegenerativními onemocněními.

### **5.7 Shrnutí 20 let zkušeností národní laboratoře pro prionová onemocnění s užívanými diagnostickými postupy a množstvím zachycených případů. Porovnání s dalšími státy**

a vysvětlení odlišností v diagnostickém procesu.

Přehledový článek shrnuje veškeré zkušenosti získané za 20 let existence Národní referenční laboratoře prionových chorob rozdělené na klinickou a laboratorní část (neuropatologickou, molekulárně genetickou a imunologickou). Vzhledem k tomu, že všechny případy

tzv. možných nebo pravděpodobných prionóz podléhají povinné pitvě pomocí standardizovaného protokolu, od roku 2001 do roku 2020 bylo v našem centru vyšetřeno 305 případů sporadických a genetických prionóz včetně 8 vzácných případů GSS. V České republice navíc od ledna 2007 imunologická laboratoř NRL testuje vzorky všech dárců rohovky za účelem zvýšení bezpečnosti transplantací rohovky. V žádném z 6590 testovaných vzorků mozkové tkáně dárců rohovky nebyla prokázána depozita prionového proteinu.

V současné době hodnotíme epidemiologickou surveillance prionových onemocnění v ČR jako srovnatelnou s ostatními vyspělými zeměmi a na špičce v systematickém screeningu přítomnosti PrP<sup>Sc</sup> v mozkové tkáni dárců rohovky – transplantační zákon, který tento screening nařizuje, je světovým unikátem. Dle našich statistik, které jsme publikovali v rámci této práce, vyšší povědomí lékařů o problematice prionových chorob spolu s rutinním využíváním magnetické rezonance a analýzy mozkomíšního moku vedly k výraznému zvýšení zachytu lidských prionových onemocnění. V ČR je 16,28 % případů prionových chorob geneticky podmíněno; následná genetická konzultace s příbuznými zemřelých pacientů se stala důležitou součástí komplexního přístupu k postiženým rodinám. Přestože v ČR nebyla zachycena iatrogenní forma CJN, riziko přetrvává, a to především v souvislosti s nárůstem miniinvazivních neurochirurgických výkonů a skrze screeningově nevyšetřované krevní deriváty. Dlouholeté zkušenosti NRL a zpětná vazba poskytovaná nemocnicím, které případy s možnou/pravděpodobnou CJN odeslaly k pitvě, postupně přispívají k lepší informovanosti a znalosti o diagnostických klinických kritériích a biomarkerech lidských prionových onemocnění.

## 6 ZÁVĚRY

V rámci několika mikromorfologických studií korelovaných s genetickým, imunologickým a klinickým nálezem se nám podařilo odhalit odlišnost archikortikálních a neokortikálních plak. Je patrná jednoznačná tendence neokortikálních plak tvořit objemné A $\beta$  struktury s menší účastí dystrofických neuritů pozitivních v reakci s protilátkou proti fosforylovanému tau proteinu. Naopak u archikortikálních plak je A $\beta$  jen minoritní komponentou a převládají nápadné tau-pozitivní bulbózní dystrofické neurity. Lépe je tento trend patrný u pacientů s AN v komorbiditě se synukleinopatiemi, přičemž se domníváme, že v komorbidních případech, tj. případech s rychlejším průběhem onemocnění, dochází k odkrytí neuritických změn. Jak je totiž obecně známo, s délkou trvání onemocnění postupně dochází k „vyhořívání“ neuritické komponenty plak.

Druhá mikromorfologická studie popsala typy plak u pacientů s komorbidní CJN/AN. Přestože se u pacientů opakují tři základní skupiny kolokalizujících či nekolokalizujících patologických depozit tvořící extracelulární plaky, nepodařilo se nám vysledovat žádnou souvislost s polymorfismy na kodonu 129 ani tíží alzheimerovského postižení. Přesto z práce vyplývá jednoznačná tendence PrP<sup>Sc</sup> kolokalizovat s fibrilárními strukturami A $\beta$  bez tendence ke kolokalizaci v denzních partiích A $\beta$  plak.

Práci o vzácném hereditárním neurodegenerativním onemocnění, Gerstmannově–Sträusslerově–Scheinkerově syndromu, není mnoho, proto byly podrobně neuropatologicky, molekulárně geneticky a imunologicky zpracovány veškeré případy zaznamenané v České republice, včetně čtyř pacientů v příbuzenském vztahu – všichni s mutací P102L v genu *PRNP*. V rozporu s obecnou představou GSS jako onemocnění charakterizovaného rozměrnými multicentrickými plakami jsme povětšinou nacházeli drobné sférické plaky s minimální odpovědí v okolí. Tato „nízká reaktivita“ PrP<sup>Sc</sup> plak může vysvětlovat, proč v laboratorních podmínkách nikdy nedošlo k úspěšnému přenosu na jiný organismus jako je známo u případů CJN.

A nakonec, podrobnou retrospektivní studií veškerých případů CJN diagnostikovaných v České republice za posledních 10 let se nám podařilo prokázat vliv komorbidit CJN na hladiny biomarkerů v mozkomíšním moku a obraz CNS na MRI. Podařilo se prokázat, že pacienti s „čistou“ CJN jsou v průměru významně mladší než pacienti s dalším komorbidním neurodegenerativním onemocněním; že CJN/tau mají vyšší pravděpodobnost výskytu putaminálních hyperintenzit a nižší MTA skóre na MRI; že CJN/AN je spojeno s vyšším věkem nástupu, nižší pravděpodobností rozvoje putaminálních hyperintenzit na MRI a s významně nižší hladinou beta-amyloidu v CSF, a že komorbiditě nijak nesouvisí s polymorfismy na 129. kodonu *PRNP*.

## 7 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006 Oct;112(4):389-404. doi: 10.1007/s00401-006-0127-z.
- [2] Dickson DW, Kouri N, Murray ME, Josephs KA. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). *J Mol Neurosci.* 2011 Nov;45(3):384-9. doi: 10.1007/s12031-011-9589-0.
- [3] Mackenzie IR, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem.* 2016 Aug;138 Suppl 1:54-70. doi: 10.1111/jnc.13588.
- [4] Jellinger KA. Neuropathology of Dementia Disorders. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism.* 2014; 4, 135.
- [5] Chornenka K, Hirsch-Reinshagen V, Perez-Rosendahl M, Feldman H, Segal-Gidan F, Vinters HV, Mackenzie IR. Expanding the Phenotype of Frontotemporal Lobar Degeneration With FUS-Positive Pathology (FTLD-FUS). *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020 Jul 1;79(7):809-812.
- [6] Asher DM, Gregori L. Human transmissible spongiform encephalopathies: historic view. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:1-17. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00001-5.
- [7] Gambetti P, Dong Z, Yuan J, Xiao X, Zheng M, Alshekhlee A, Castellani R, Cohen M, Barria MA, Gonzalez-Romero D, Belay ED, Schonberger LB, Marder K, Harris C, Burke JR, Montine T, Wisniewski T, Dickson DW, Soto C, Hulette CM, Mastrianni JA, Kong Q, Zou WQ. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol.* 2008 Jun;63(6):697-708. doi: 10.1002/ana.21420.
- [8] Sikorska B, Knight R, Ironside JW, Liberski PP. Creutzfeldt-Jakob disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;724:76-90. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_6.
- [9] Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Gullotta F, Haltia M, Hauw JJ, Ironside JW, Jellinger K, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol.* 1995 Oct;5(4):459-66. doi: 10.1111/j.1750-3639.1995.tb00625.x.
- [10] Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Br Med Bull.* 1993 Oct;49(4):738-77. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072645.
- [11] Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology.* 1987 Jun;37(6):895-904. doi: 10.1212/wnl.37.6.895.
- [12] Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jan;20(1):e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- [13] Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, Mackenzie J, Pocchiari M, Smith C, Zerr I, Pal S. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2021 Jun;17(6):362-379. doi: 10.1038/s41582-021-00488-7.

- [14] Gao LP, Shi Q, Xiao K, Wang J, Zhou W, Chen C, Dong XP. The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients. *Sci Rep*. 2019 Feb 12;9(1):1836. doi: 10.1038/s41598-019-38520-y.
- [16] Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E; EUROCJD. Genetic prion disease: the EUROCJD experience. *Hum Genet*. 2005 Nov;118(2):166-74. doi: 10.1007/s00439-005-0020-1.
- [17] Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull*. 2003;66:255-65. doi: 10.1093/bmb/66.1.255. PMID: 14522863.
- [18] Moffatt SL, Pollock GA. Creutzfeldt-Jakob disease: perceptions and realities of risk. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Sep-Oct;34(7):635-6. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01387.x.
- [19] Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Mar;45(3):235-8. doi: 10.1136/jnnp.45.3.235.
- [20] Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW, Schonberger LB. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):901-7. doi: 10.3201/eid1806.120116.
- [21] Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):417-21. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15486-X.
- [22] Brandel JP, Vlaicu MB, Culeux A, Belondrade M, Bougard D, Grznarova K, Denouel A, Plu I, Bouaziz-Amar E, Seilhean D, Lévassieur M, Haïk S. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):83-85. doi: 10.1056/NEJMc2000687. PMID: 32609989.
- [23] France Issues Moratorium on Prion Research after Fatal Brain Disease Strikes Two Lab Workers. *Science*. [cit. 27.2.2022]. Dostupné z: <https://www.science.org/news/2021/07/france-issues-moratorium-prion-research-after-fatal-brain-disease-strikes-two-lab>
- [24] Sikorska B, Liberski PP, Sobów T, Budka H, Ironside JW. Ultrastructural study of florid plaques in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison with amyloid plaques in kuru, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009 Feb;35(1):46-59. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00959.x.
- [25] Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, Frosh A, Tolley N, Bell JE, Spencer M, King A, Al-Sarraj S, Ironside JW, Lantos PL, Collinge J. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):183-9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12075-5.
- [26] Mok T, Jaunmuktane Z, Joiner S, Campbell T, Morgan C, Wakerley B, Golestani F, Rudge P, Mead S, Jäger H.R, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in a Patient with Heterozygosity at PRNP Codon 129. *N. Engl. J. Med*. 2017;376:292–294. doi: 10.1056/NEJMc1610003.



- [27] Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76:906–919. doi: 10.1136/jnnp.2004.048660.
- [28] Liberski PP. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;724:128-37. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_10.
- [29] Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull.* 2003;66:213-39. doi: 10.1093/bmb/66.1.213.
- [30] Galatioto S, Ruggeri D, Gullotta F. Sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker in un soggetto siciliano. Aspetti neuropatologici [Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome in a Sicilian patient. Neuropathological aspects]. *Pathologica.* 1995 Dec;87(6):659-65. Italian.
- [31] Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, Xue R, Leal S, Montagna P, Cortelli P, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med.* 1992 Feb 13;326(7):444-9. doi: 10.1056/NEJM199202133260704.
- [32] Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med.* 1957 Nov 14;257(20):974-8. doi: 10.1056/NEJM195711142572005.
- [33] Alpers MP. Review. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008 Nov 27;363(1510):3707-13. doi: 10.1098/rstb.2008.0071.
- [34] Zou WQ, Puoti G, Xiao X, Yuan J, Qing L, Cali I, Shimoji M, Langeveld JP, Castellani R, Notari S, Crain B, Schmidt RE, Geschwind M, Dearmond SJ, Cairns NJ, Dickson D, Honig L, Torres JM, Mastrianni J, Capellari S, Giaccone G, Belay ED, Schonberger LB, Cohen M, Perry G, Kong Q, Parchi P, Tagliavini F, Gambetti P. Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol.* 2010 Aug;68(2):162-72. doi: 10.1002/ana.22094.
- [35] Schultz C, Del Tredici K. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Disease Curr. Clin. Neurol.* 2004, 21–31.
- [36] National Institute On Aging. Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet [cit. 16.4.2022]. Dostupné z: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet>
- [37] Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas-Anterion C, Michon A, Martin C, Charbonnier F, Raux G, Camuzat A, Penet C, Mesnage V, Martinez M, Clerget-Darpoux F, Brice A, Frebourg T. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999 Sep;65(3):664-70. doi: 10.1086/302553.
- [38] Rusina R, Matej R. Neurodegenerativní onemocnění. Mladá Fronta, Edice Aeskulap. 2019. ISBN 80-204-5123-4.
- [39] Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, McKee A, Dickson D, Baner C, Tabaton M, Jellinger K, Anderson DW. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996 Jan;55(1):97-105. doi: 10.1097/00005072-199601000-00010.

- [40] Wen Y, Zhou Y, Jiao B, Shen L. Genetics of Progressive Supranuclear Palsy: A Review. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):93-105. doi: 10.3233/JPD-202302.
- [41] Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):552-563. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30157-6.
- [42] Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2009 Mar;8(3):270-9. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70042-0.
- [43] Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, Lang AE. Corticobasal degeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:87-136. doi: 10.1016/bs.irn.2019.10.014.
- [44] Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, Jellinger K, Lantos PL, Lippa CF, Mirra SS, Tabaton M, Vonsattel JP, Wakabayashi K, Litvan I; Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002 Nov;61(11):935-46. doi: 10.1093/jnen/61.11.935.
- [45] Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol.* 2004 Dec;3(12):736-43. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00936-6.
- [46] Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):609-22. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70090-5.
- [47] Rodriguez RD, Grinberg LT. Argyrophilic grain disease: An underestimated tauopathy. *Dement Neuropsychol.* 2015 Jan-Mar;9(1):2-8. doi: 10.1590/S1980-57642015DN91000002.
- [48] Munoz DG, Woulfe J, Kertesz A. Argyrophilic thorny astrocyte clusters in association with Alzheimer's disease pathology in possible primary progressive aphasia. *Acta Neuropathol.* 2007 Oct;114(4):347-57. doi: 10.1007/s00401-007-0266-x.
- [49] Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WW, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White CL 3rd, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol.* 2014 Dec;128(6):755-66. doi: 10.1007/s00401-014-1349-0.
- [50] Lin A, Charney M, Shenton ME, Koerte IK. Chronic traumatic encephalopathy: neuroimaging biomarkers. *Handb Clin Neurol.* 2018;158:309-322. doi: 10.1016/B978-0-444-63954-7.00029-X.
- [51] McKee AC, Stein TD, Kiernan PT, Alvarez VE. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathol.* 2015 May;25(3):350-64. doi: 10.1111/bpa.12248.
- [52] Pourhadi N, Ringkøbing SP, Waldemar G, Frederiksen KS. [Chronic traumatic encephalopathy]. *Ugeskr Laeger.* 2021 Jun 7;183(23):V12200919.

- [53] Thibodeau MP, Miller BL. 'Limits and current knowledge of Pick's disease: its differential diagnosis'. A translation of the 1957 Delay, Brion, Escourolle article. *Neurocase*. 2013;19(5):417–422. doi: 10.1080/13554794.2012.667133.
- [54] Takeda N, Kishimoto Y, Yokota O. Pick's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:300-16. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_23. PMID: 22411252.
- [55] Mikol J. History of Pick's disease. *Clin Neuropathol*. 2020 Jul/Aug;39(4):152-161. doi: 10.5414/NP301243.
- [56] Choudhury P, Scharf EL, Paolini MA 2nd, Graff-Radford J, Alden EC, Machulda MM, Jones DT, Fields JA, Murray ME, Graff-Radford NR, Constantopoulos E, Reichard RR, Knopman DS, Duffy JR, Dickson DW, Parisi JE, Josephs KA, Petersen RC, Boeve BF. Pick's disease: clinicopathologic characterization of 21 cases. *J Neurol*. 2020 Sep;267(9):2697-2704. doi: 10.1007/s00415-020-09927-9.
- [57] Yamamoto K, Ogihara T. Pick's disease. *Nihon Rinsho*. 2016 Mar;74(3):476-81.
- [58] Kramer JH, Jurik J, Sha SJ, Rankin KP, Rosen HJ, Johnson JK, Miller BL. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2003 Dec;16(4):211-8. doi: 10.1097/00146965-200312000-00002.
- [59] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007 Feb 28;27(9):2349-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
- [60] Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002 Aug;53(2):647-54. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00428-2.
- [61] Josephs KA, Whitwell JL, Jack CR Jr. Anatomic correlates of stereotypies in frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging*. 2008 Dec;29(12):1859-63. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.027.
- [62] Rosso SM, Roks G, Stevens M, de Koning I, Tanghe HLJ, Kamphorst W, Ravid R, Niermeijer MF, van Swieten JC. Complex compulsive behaviour in the temporal variant of frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2001 Nov;248(11):965-70. doi: 10.1007/s004150170049.
- [63] Perry DC, Whitwell JL, Boeve BF, Pankratz VS, Knopman DS, Petersen RC, Josephs KA. Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(6):911–917. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03656.x.
- [64] Hassan A, Whitwell JL, Boeve BF, Jack CR Jr, Parisi JE, Dickson DW, Josephs KA. Symmetric corticobasal degeneration (S-CBD). *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):208-14. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.013.
- [65] Pottier C, Ravenscroft TA, Sanchez-Contreras M, Rademakers R. Genetics of FTL D: overview and what else we can expect from genetic studies. *J Neurochem*. 2016 Aug;138 Suppl 1:32-53. doi: 10.1111/jnc.13622.
- [66] Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan;46 Suppl 1(Suppl 1):S30-S33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.033.

- [67] Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95(11):6469-73. doi: 10.1073/pnas.95.11.6469.
- [68] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan;56(1):33-9. doi: 10.1001/archneur.56.1.33.
- [69] Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):435-63. doi: 10.1212/CON.0000000000000309.
- [70] Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M. Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Semin Neurol*. 2019 Apr;39(2):274-282. doi: 10.1055/s-0039-1678579.
- [71] Jellinger KA. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneuronal Synucleinopathy1. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1141-1179. doi: 10.3233/JAD-170397.
- [72] Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018 May;211:15-25. doi: 10.1016/j.autneu.2017.10.007.
- [73] Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:137-192. doi: 10.1016/bs.irn.2019.10.004.
- [74] Hirano A. Neuropathology of ALS: An overview. *Neurology*. 1996;47(Suppl. 2):63-66. doi: 10.1212/WNL.47.4\_Suppl\_2.63S.
- [75] Jankovska N, Matej R. Molecular Pathology of ALS: What We Currently Know and What Important Information Is Still Missing. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 29;11(8):1365. doi: 10.3390/diagnostics11081365.
- [76] Rusina R, Vandenberghe R, Bruffaerts R. Cognitive and Behavioral Manifestations in ALS: Beyond Motor System Involvement. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 30;11(4):624. doi: 10.3390/diagnostics11040624.
- [77] Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1.
- [78] Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1\_1.
- [79] Johnson WG. Friedreich ataxia. *Clin Neurosci*. 1995;3(1):33-8.
- [80] Delatycki MB, Bidichandani SI. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiol Dis*. 2019 Dec;132:104606. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104606.

## 8 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ A ODBORNÉ AKTIVITY

### 8.1 Publikace v recenzovaných časopisech s IF

1. Jankovska N, Olejar T, Kukal J, Matej R. Different Morphology of Neuritic Plaques in the Archicortex of Alzheimer's Disease with Comorbid Synucleinopathy: A Pilot Study. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(10):948-958. doi: 10.2174/1875692117999201215162043. PMID: 33327912. **IF 3,498**
2. Jankovska N, Olejar T, Matej R. Extracellular Amyloid Deposits in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: Similar Behavior of Different Proteins? *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 22;22(1):7. doi: 10.3390/ijms22010007. PMID: 33374972; PMCID: PMC7792617. **IF 5,924**
3. Jankovska N, Olejar T, Matej R. Extracellular Protein Aggregates Colocalization and Neuronal Dystrophy in Comorbid Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: A Micromorphological Pilot Study on 20 Brains. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 20;22(4):2099. doi: 10.3390/ijms22042099. PMID: 33672582; PMCID: PMC7924045. **IF 6,208**
4. Jankovska N, Matej R. Molecular Pathology of ALS: What We Currently Know and What Important Information Is Still Missing. *Diagnostics (Basel).* 2021 Jul 29;11(8):1365. doi: 10.3390/diagnostics11081365. PMID: 34441299; PMCID: PMC8391180. **IF 3,992**
5. Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics (Basel).* 2021 Oct 1;11(10):1821. doi: 10.3390/diagnostics11101821. PMID: 34679519; PMCID: PMC8534461. **IF 3,992**
6. Jankovska N, Matej R, Olejar T. Extracellular Prion Protein Aggregates in Nine Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome Subjects with Mutation P102L: A Micromorphological Study and Comparison with Literature Data. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 10;22(24):13303. doi: 10.3390/ijms222413303. PMID: 34948096; PMCID: PMC8704598. **IF 6,208**
7. Jankovska N, Rusina R, Keller J, Kukal J, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Biomarkers Analysis and Clinical Manifestations in Comorbid Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Study in 215 Autopsy Cases. *Biomedicines.* 2022 Mar 16;10(3):680. doi: 10.3390/biomedicines10030680. PMID: 35327482; PMCID: PMC8944998. **IF 4,757**

### 8.2 Odborná sdělení na kongresech či seminářích

1. Studentská vědecká konference 3. LF UK, listopad 2020, přednáška (10 min): Different Morphology of Neuritic Plaques in the Archicortex of Alzheimer Disease with Comorbid Synucleinopathy
2. Studentská vědecká konference 3. LF UK, 25. 5. 2021, komentovaný poster: Extracellular Protein Aggregates Colocalization and Neuronal Dystrophy in Comorbid Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: A Micromorphological Pilot Study on 20 Brains.
3. 33. evropský kongres patologie, 29. 8. 2021, komentovaný poster (15 min): Comorbid Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: Micromorphology of Colocalizing Extracellular Protein Aggregates Colocalization and Neuronal Dystrophy
4. 46. sjezd českých patologů s mezinárodní účastí, 25.-26. 11. 2021, 2x poster: (1) Extracellular Protein Aggregates Colocalization and Neuronal Dystrophy in Comorbid Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: A Micromorphological Pilot Study on 20 Brains. (2) A clinical-neuropathological retrospective study of 215

cases of Creutzfeldt–Jakobdisease found a surprisingly high number of comorbid neuropathologies. 1x  
přednáška: Extracelulární amyloidová depozita u Alzheimerovy a Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby: Stejně  
chování různých proteinů?

### **8.3 Získaná ocenění**

#### **Lamblova cena za rok 2020**

Cena za nejlepší původní práci v oboru patologie publikovanou v předchozím roce členem Společnosti českých  
patologů ČLS JEP ve věku do 35 let za práci: Jankovska N, Olejar T, Matej R. Extracellular Amyloid Deposits  
in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: Similar Behavior of Different Proteins? Int J Mol Sci. 2020  
Dec 22;22(1):7. doi: 10.3390/ijms2201000