

Neurogenetické, biochemické a kognitivní aspekty familiární i sporadické formy amyotrofické laterální sklerózy v populaci České republiky

Abstrakt

Tato dizertační práce chce upozornit na úskalí diagnostiky ALS a zároveň na rizika chybné diagnózy; dále pak zhodnotit profil genetických variant u českých pacientů s ALS. Tato data dosud zcela chybí a aktuální terapeutické trendy směřují léčbě, cílené na základě genetické etiologie. Prvním cílem práce je zhodnotit diagnostické parametry testů, stanovujících hladiny lehkých (NfL) a fosforylovaných těžkých (p-NfH) řetězců neurofilament v likvoru a séru; obzvláště v diferenciatně diagnosticky složitých situacích. Vedlejším cílem je definovat determinanty hladin neurofilament. Druhým cílem je pilotní analýza frekvence genetických variant u pacientů z ČR. Vedlejším cílem je nalézt klinické prediktory pravděpodobného záchyty kauzální mutace. Naše výsledky prokázaly u pacientů s jasně vyjádřeným klinickým obrazem ALS velmi dobrou a vůči sobě srovnatelnou diagnostickou efektivitu hladin obou řetězců neurofilament v likvoru, které tak mohou být využity jako opora definitivní diagnózy. Na druhou stranu, varianty s neúplně vyjádřeným fenotypem ALS, nebo s pomalou progresí jsou asociovány s nižšími hladinami neurofilament. Naopak u relevantních alternativních diagnóz (komprese nervových struktur) vede rozsáhlé axonální poškození k jejich výrazné elevaci, což limituje jejich využití v diagnosticky obtížných situacích. Studie, hodnotící zastoupení genetických variant u českých pacientů, prokázala nejvyšší frekvenci hexanukleotidové expanze v *C9orf72*, tak jako v ostatních evropských kohortách. Bulbární region rozvoje, resp. komorbidní FTD jsou u sporadických pacientů asociovány s větší pravděpodobností detekce této varianty.

Klíčová slova

Amyotrofická laterální skleróza, biomarkery, *C9orf72*, frontotemporální demence, genové varianty, likvor, neurofilamenta, neurogenetika, sekvenování nové generace