

**Univerzita Palackého v Olomouci**

**Bakalářská práce**

**Olomouc 2017**

**Karolína Jandová**

**Univerzita Palackého v Olomouci**  
**Přírodovědecká fakulta**  
**Katedra buněčné biologie a genetiky**



**Molekulární podstata  
neurodegenerativních chorob**

**Bakalářská práce**

**Karolína Jandová**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Molekulární a buněčná biologie

Forma studia: Prezenční

**Olomouc 2017**

**Vedoucí práce: RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.**

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci vypracovala samostatně pod odborným vedením RNDr. Ivany Fellnerové, Ph.D. a pouze s použitím citované literatury.

V Olomouci dne 1. 8. 2017

.....

Karolína Jandová

## **SOUHRN**

Cílem této bakalářské práce je formou literární rešerše zpracovat základy nervové soustavy a poznatky v oblasti neurodegenerativních chorob (Alzheimerova, Parkinsonova, Huntingtonova, roztroušená skleróza a amyotrofická laterální skleróza), zejména pak molekulární podstatu působení, dědičnost, příznaky je provázející a léčiva používaná v současné medicíně.

## **SUMMARY**

The goal of this bachelor thesis is to summarize the basis of nervous system and information about neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis) with special focus on molecular ways of function, inheritance, symptoms and medical approaches used in modern medicine.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala své školitelce, paní RNDr. Ivaně Fellnerové, Ph.D. za její trpělivý přístup, cenné rady, ochotu a čas, který mi věnovala při vypracování této bakalářské práce.

# OBSAH

<b>1 ÚVOD</b> .....	11
<b>2 CÍLE PRÁCE</b> .....	12
<b>3 FUNKČNÍ ANATOMIE NERVOVÉ SOUSTAVY</b> .....	13
<b>3.1 NEURONY A JEJICH KOMUNIKACE</b> .....	13
<b>3.1.1 Neuron</b> .....	13
<b>3.1.2 Neuroglie</b> .....	14
<b>3.1.3 Vzruchy a jejich vedení</b> .....	14
<b>3.1.4 Synapse</b> .....	15
<b>3.1.5 Neurotransmitery</b> .....	16
<b>3.2 NERVOVÁ SOUSTAVA</b> .....	18
<b>3.2.1 CNS</b> .....	18
3.2.1.1 Mozek .....	18
3.2.1.1.1 Limbický systém (hipokampus, amygdala) .....	19
3.2.1.1.2 Mozková kůra .....	20
3.2.1.1.3 Bazální ganglia.....	20
3.2.1.2 Hřbetní mícha.....	21
<b>3.2.2 PNS</b> .....	21
<b>4 NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY</b> .....	22
<b>4.1 ALZHEIMEROVA CHOROBA</b> .....	22
<b>4.1.1 Buněčné změny (neuronální klubka, amyloidová plaka, ...)</b> .....	22
<b>4.1.2 Biochemické změny</b> .....	24
<b>4.1.3 Genetické formy</b> .....	25
4.1.3.1 Mutace APP genu .....	25
4.1.3.2 Mutace genu PSEN1 .....	26
4.1.3.3 Mutace genu PSEN2.....	27
4.1.3.4 Polymorfismus APOE genu .....	27

<b>4.1.4 Projevy nemoci na úrovni organismu</b> .....	28
4.1.4.1 Oslabení paměti .....	29
4.1.4.2 Afázie .....	29
4.1.4.3 Apraxie .....	29
4.1.4.4 Agnosie .....	30
4.1.4.5 Poruchy ostatních výkonných funkcí .....	30
4.1.4.6 Ztráta orientačního smyslu .....	30
4.1.4.7 Behaviorální a psychologické symptomy demence .....	30
<b>4.1.5 Terapeutické postupy</b> .....	31
<b>4.2 HUNTINGTONOVA CHOREA</b> .....	32
<b>4.2.1 Buněčné a biochemické změny</b> (glutaminové repetice, huntingtin, MSN) .....	32
<b>4.2.2 Projevy nemoci na úrovni organismu</b> .....	34
4.2.2.1 Huntingtonova chorea s počátkem v dospělém věku .....	34
4.2.2.2 Juvenilní Huntingtonova chorea .....	35
<b>4.2.3 Terapeutické postupy</b> .....	35
<b>4.3 PARKINSONOVA CHOROBA</b> .....	36
<b>4.3.1 Buněčné a biochemické změny</b> .....	36
4.3.1.1 Exotoxický model vzniku .....	36
<b>4.3.2 Genetická forma</b> .....	38
4.3.2.1 Mutace genu PARK1 .....	38
4.3.2.2 Mutace genu PARK2 .....	39
4.3.2.3 Mutace genu PARK7 .....	40
<b>4.3.3 Projevy na úrovni organismu</b> .....	41
4.3.3.1 Omezenost hybnosti .....	41
4.3.3.2 Rigidita .....	42
4.3.3.3 Třes (tremor) .....	42
4.3.3.4 Posturální poruchy .....	42
4.3.3.5 Vegetativní poruchy .....	43



4.3.3.6 Smyslové a senzitivní dysfunkce .....	43
4.3.3.7 Poruchy spánku .....	43
4.3.3.8 Psychické problémy .....	43
<b>4.3.4 Terapeutické postupy .....</b>	<b>44</b>
<b>4.4 AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA .....</b>	<b>45</b>
<b>4.4.1 Buněčné a biochemické změny .....</b>	<b>45</b>
<b>4.4.2 Genetická forma .....</b>	<b>46</b>
4.4.2.1 Mutace genu pro SOD1 .....	46
4.4.2.2 Mutace ALS2 genu .....	46
<b>4.4.3 Projevy nemoci na úrovni organismu .....</b>	<b>47</b>
<b>4.4.4 Terapeutické postupy .....</b>	<b>48</b>
<b>4.5 ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA .....</b>	<b>49</b>
<b>4.5.1 Buněčné a biochemické změny .....</b>	<b>49</b>
<b>4.5.2 Genetická forma .....</b>	<b>50</b>
4.5.2.1 Mutace HLA-DRB1 genu .....	50
4.5.2.2 Mutace IL7R genu .....	51
<b>4.5.3 Projevy nemoci na úrovni organismu .....</b>	<b>52</b>
<b>4.5.4 Terapeutické postupy .....</b>	<b>52</b>
<b>4.6 DALŠÍ NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ .....</b>	<b>53</b>
<b>4.6.1 Demence s Lewyho tělísky .....</b>	<b>53</b>
<b>4.6.2 Frontotemporální demence .....</b>	<b>53</b>
<b>5 ZÁVĚR .....</b>	<b>54</b>
<b>6 POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>55</b>
<b>7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....</b>	<b>62</b>

# 1 ÚVOD

Neurodegenerativní choroby představují i v době velmi pokročilých technologií a medicínských přístupů nevyléčitelný problém. Ačkoliv je přesně vysvětleno, co při jednotlivých onemocněních probíhá za defektní změny, není možné je eliminovat, protože nejsou známy spouštěče těchto změn. Přestože např. Alzheimerova choroba není běžným průvodním jevem stárnutí, ročně jí podle dostupných dat nově onemocní až 5 milionů osob. Všechny nemoci zmíněné v této bakalářské práci (Alzheimerova choroba, Huntingtonova chorea, Parkinsonova nemoc, amyotrofická laterální skleróza, roztroušená skleróza, demence s Lewyho tělísky a frontotemporální demence) způsobují pacientům velké problémy znemožňující kvalitní a plnohodnotný život a v případě amyotrofické laterální sklerózy končí smrtí přibližně do 5 let od projevu prvních příznaků. Hledání nových možností léčení je velmi náročné zejména pro stále nevysvětlené faktory zodpovědné za vznik patologického projevu chorob a odchylky ve výskytu nemocí (např. vysoké procento pacientů s roztroušenou sklerózou v Severní Americe oproti zbytku světové populace).

## 2 CÍLE PRÁCE

Cílem práce bylo s použitím dostupné literatury zpracovat literární rešerši v následujících oblastech:

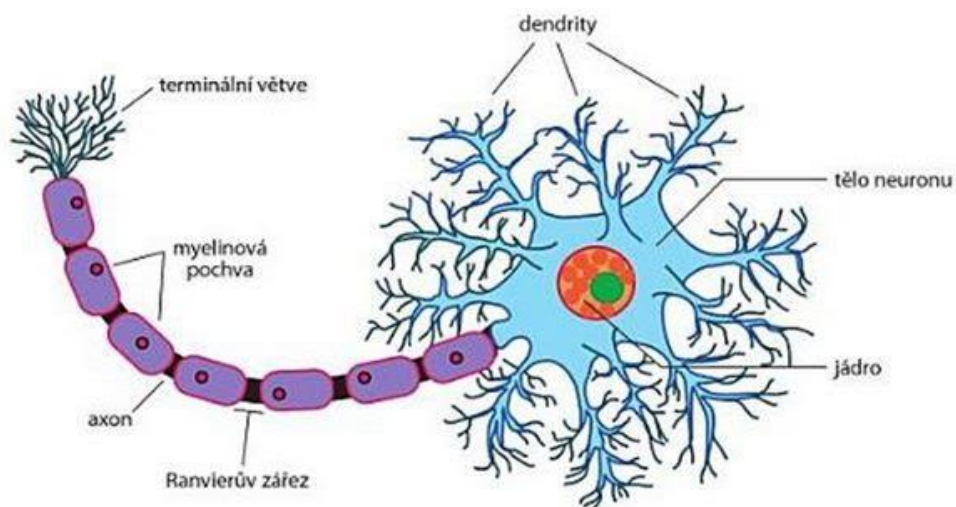
- nervová soustava
- neurony a jejich komunikace
- poruchy a části nervové soustavy zasažené při neurodegeneracích
- typy neurodegenerativních chorob (Alzheimerova, Huntingtonova, Parkinsonova, roztroušená skleróza a amyotrofická laterální skleróza)
- genetika a molekulární podstata neurodegenerativních chorob
- terapeutické postupy
- další neurodegenerativní choroby.

## 3 FUNKČNÍ ANATOMIE NERVOVÉ SOUSTAVY

### 3.1 NEURONY A JEJICH KOMUNIKACE

#### 3.1.1 Neuron

Neurony neboli nervové buňky jsou základními stavebními a funkčními jednotkami nervové soustavy. V lidském těle se celkově nachází zhruba 15-25 mld. neuronů (Rokyta *et al.*, 2000), které v rámci složité a propojené sítě přijímají, přetváří a následně díky vytvořeným synapsím (viz níže) přenáší signály do jiných neuronů, receptorů nebo výkonných buněk. Každá nervová buňka je tvořena dendrity, neuritem neboli axonem (běžný je výskyt více než jednoho), terminálními zakončeními (výběžky pro realizaci komunikace a přenosu informací na velké vzdálenosti), tělem s jádrem a dalšími částmi, které jsou nezbytné pro urychlení transportu signálu (u některých neuronů např. myelinová pochva s Ranvierovými zářezy) (Langmeier *et al.*, 2009). Schéma neuronu je uvedeno níže (viz Obr. 1).



**Obr. 1 – Schéma nervové buňky:** Tvoří ji tělo neuronu, které se větví v dendrity přijímající impulsy a axon, jenž je chráněn myelinovou pochvou s Ranvierovými zářezy, které jsou uzpůsobeny k přenosu signálu do terminálních zakončení (převzato od: Langmeier *et al.*, 2009).

**Dendritů** se většinou na těle neuronu vyskytuje více, jsou složitě větvené a spíše kratší. Označují se jako tzv. receptivní segmenty, protože slouží k příjmu vstupních informací od ostatních buněk (Langmeier *et al.*, 2009). **Tělo neuronu** je obklopeno klasickou buněčnou membránou (Rokyta *et al.*, 2000), která obsahuje iontové kanály řízené chemicky (reagující na určitý neurotransmitter) a kanály řízené napětím, jež jsou

stimulovány změnou potenciálu. Vedení signálu směrem z těla neuronu zajišťuje **neurit** neboli **axon** (Langmeier *et al.*, 2009). Jeho funkční celistvost je podporována také zvláštním typem cytoskeletu (Purves *et al.*, 2008). Axonový hrbolek (místo výstupu neuritu) ve spolupráci s **iniciálním segmentem** vytváří akční potenciál (AP). Vlákna axonu obalená izolační **myelinovou pochvou** brání přeskoku vzruchu na vedlejší axon (Langmeier *et al.*, 2009) a slouží k přenosu signálu, který se musí šířit saltatorně (skokově). Tento proces je zajištěn tzv. **Ranvierovými zářezy** (Rokyta *et al.*, 2000), jež tvoří přerušující úseky myelinové pochvy. Zároveň platí, že impulz je veden tím rychleji, čím jsou vlákno a pochva silnější (Langmeier *et al.*, 2009).

### 3.1.2 Neuroglie

O správnou funkci neuronů se starají tzv. **neuroglie**. Jsou zodpovědné za jejich ochranu, výživu, zpevnění, mimo jiné tvoří myelin (Langmeier *et al.*, 2009) a samy se nezúčastňují synapsí. Jsou sice bohatě rozvětvené, ale jejich výběžky nemají stejnou roli jako ty neuronální. V blízkosti neuronů najdeme 3 typy glií – astrocyty, oligodendrocyty a mikroglie. **Astrocyty** jsou funkčně omezeny pouze na CNS, kde udržují vhodné chemické prostředí pro komunikaci mezi neurony. Jejich činnost je také významná při biochemických změnách u Alzheimerovy choroby (viz níže). **Oligodendrocyty** obalují vybrané skupiny axonů nervových buněk v CNS myelinem. **Mikrogliaální buňky** sdílí mnohé vlastnosti s makrofágy a především zodpovídají za odstranění buněčných fragmentů z míst poškození a likvidování odumřelých buněk. Produkují také cytokiny (signální molekuly), které mohou vyvolat lokální záněty a ovlivnit další osud přítomných buněk (Purves *et al.*, 2008).

### 3.1.3 Vzruchy a jejich vedení

Při působení podnětu na specifickou tkáň v organismu (neuron, receptor) může dojít k jejímu podráždění a následně ke vzniku **vzruchu**, který je uzpůsoben k transportu po nervovém vlákně. Pro úspěšnou přeměnu stimulu ve vzruch je nutné, aby byl podnět dostatečně silný, trval určitou dobu a změna mezi počátečním a koncovým stavem proběhla požadovanou rychlostí (Rokyta *et al.*, 2000).

Projevy vzruchu se dělí na 2 základní kategorie – elektrické a chemické (Rokyta *et al.*, 2000). V cytoplasmatickou membránu neuronu charakterizuje tzv. **klidový membránový potenciál**, který je vyjádřen jako rozdíl napětí mezi pozitivním extracelulárním prostředím a negativním vnitřkem nervového vlákna

(hodnoty -70 až -90 mV) (Langmeier *et al.*, 2009). Při **elektrickém projevu** dochází průchodem vzruchu membránou k její depolarizaci (uvnitř je náboj kladný, vně záporný) maximálně k hodnotám +30 až +40 mV a v důsledku tohoto procesu vzniká **akční potenciál**. Během **chemického projevu** jsou výše popsané procesy vysvětlovány změnami koncentrací iontů (zejména  $K^+$ ,  $Na^+$  a  $Cl^-$ ) vně a uvnitř cytoplasmatické membrány, která je za normálních podmínek nepropustná pro  $Na^+$  a částečně propustná pro  $K^+$  a  $Cl^-$ . Klidový potenciál je udržován vyšší koncentrací  $K^+$  uvnitř a  $Na^+$  a  $Cl^-$  vně membrány. Pokud se začnou membránou šířit vzruchy, dochází ke zvýšení její propustnosti pro  $Na^+$ , který vniká dovnitř a způsobuje depolarizaci, po níž se kanály pro  $Na^+$  uzavírají. V procesu repolarizace vyrovnává vylití  $K^+$  do extracelulárního prostředí vzniklou změnu potenciálu a navrácí elektrické hodnoty do normálního stavu (na rozdíl od iontových) (Rokyta *et al.*, 2000). Jakmile je dosaženo přibližně 70% repolarizace, probíhá nová vlna depolarizace, protože poklesla rychlost změny membránového potenciálu. V poslední fázi může docházet ke krátkodobé hyperpolarizaci membrány a až posléze k návratu do stavu klidového potenciálu (Langmeier *et al.*, 2009).

Ve vedení vzruchů jsou mezi nemyelinizovanými a myelinizovanými vlákny rozdíly. U prvních zmíněných se po vzniku AP v iniciálním segmentu začne signál šířit po axonu tak, že hodnota podrážděného místa dosáhne stupně aktivity impulzu a dojde k depolarizaci (Rokyta *et al.*, 2000). Během transportu na další úsek membrány signál narazí na stále stejný elektrochemický mechanismus (šíří se tzv. bez dekrementu). Pro taková vlákna je také typická nižší rychlost přenosu vzruchu. V rámci myelinizovaných axonů probíhá šíření AP pouze přes Ranvierovy zářezy, protože obsahují mnoho napětím řízených iontových kanálů. Přeskakování úseků myelinové pochvy během tohoto saltatorního přenosu tedy transport signálu značně zrychluje (Langmeier *et al.*, 2009).

### 3.1.4 Synapse

Synapse se stejně jako projevy vzruchu dělí na **elektrické** a **chemické**. První zmíněné umožňují pasivní tok elektrického proudu z jednoho neuronu na druhý a synchronizaci elektrické aktivity v rámci celého NS. Zdrojem proudu je **presynaptická** nervová buňka (její axon), která předává signál dendritu **postsynaptického** neuronu. Obě zúčastněné strany se v podstatě dotýkají v rámci tzv. **gap junctions**, specifických skulinových spojení, při nichž vznikají párové kanály, které spojují membrány obou neuronů a vytváří

póry. Prostřednictvím pórů si mohou obě buňky vyměňovat mimo ionty také větší molekuly ATP nebo druhé posly. Transport těchto látek může probíhat obousměrně v závislosti na tom, který z obou spárovaných neuronů zrovna přijal AP. Typická je také poměrně vysoká rychlost přenosu, protože na rozdíl od chemických synapsí nedochází během pasivního transportu proudu k žádným zpožděním (Purves *et al.*, 2008). Většina synapsí v CNS ale probíhá chemickou cestou, kdy se transport signálu uskuteční pouze v přítomnosti **neurotransmiterů** v presynaptickém terminálním zakončení (tyto látky jsou uloženy zejména v synaptických vezikulách). Po uvolnění mediátoru z axonu do **synaptické štěrbin**y dochází k jeho vazbě na receptory postsynaptického dendritu. Tímto procesem je zajištěn další tok elektrického proudu. V presynaptické membráně se nachází kanály specifické pro  $\text{Ca}^{2+}$  ionty řízené napětím, které mají významnou roli při samotném vylití neurotransmiteru do synaptické štěrbin. S postupem AP po této membráně dochází ke zvyšování její propustnosti pro  $\text{Ca}^{2+}$  vlivem otevření příslušných kanálů, následkem čehož je vyvolána exocytóza vezikul s modulátory, které se mohou uvolnit. Vazbu vezikul na membránu ovlivňují hlavně proteiny (např. **SNARE komplex**). Posledním krokem je cesta mediátoru synaptickou štěrbinou k postsynaptickými receptorům, které na vazbu reagují dvojitým způsobem. Pokud je receptor samostatnou jednotkou, indukuje aktivitu cAMP a proteinkinasa stimuluje zvýšení permeability kanálů pro ionty. V případě, že neurotransmiter nasedne na komplex receptor-kanál, dochází k velmi rychlé změně konformace a kanál se otevírá. Všeobecně se jedná o jednosměrně fungující systém, který ve srovnání s *gap junctions* charakterizuje nižší rychlost transportu v důsledku časových prodlev během vylití neurotransmiteru z membrány, jeho vazby na receptor a otevření specifického kanálu. Po předání signálu se mediátor buď recykluje zpět do presynaptického zakončení, nebo je odbourán přímo ve štěrbinovém prostoru (Langmeier *et al.*, 2009).

### 3.1.4 Neurotransmitery

Jedná se o souhrnný název skupiny látek, které se podílejí na chemických synapsích mezi neurony. Prvním zástupcem jsou **neurotransmitery** (Ambler, 2001), které zahrnují přenašeče rychlého (glutamát, GABA) a pomalého účinku (peptidy) (Greengard, 2001) spolu s např. acetylcholinem, dopaminem, epinefrinem, norepinefrinem, histaminem, serotoninem či glycinem (Langmeier *et al.*, 2009). Aby byla látka považována za neurotransmiter, musí splňovat všechna tři následující kritéria: být přítomna v presynaptickém neuronu, uvolnit se jako odpověď na membránovou depolarizaci (proces závislý na  $\text{Ca}^{2+}$ ) a mít v postsynaptické buňce zakotven svůj receptor (Purves *et*

*al.*, 2008). Dalším druhem jsou **neuromodulátory** (Ambler, 2001), jež při vylití ovlivňují zejména citlivost receptorů postsynaptických membrán k vlastnímu transmitteru (Langmeier *et al.*, 2009). Patří sem např. endorfíny a látka P. Poslední skupinou jsou **neurohormony** reprezentované angiotensinem či vasopresinem (Ambler, 2001), jejichž funkcí je především transformovat reakce receptorů a tím i uvolňování mediátorů (Langmeier *et al.*, 2009).



## 3.2 NERVOVÁ SOUSTAVA

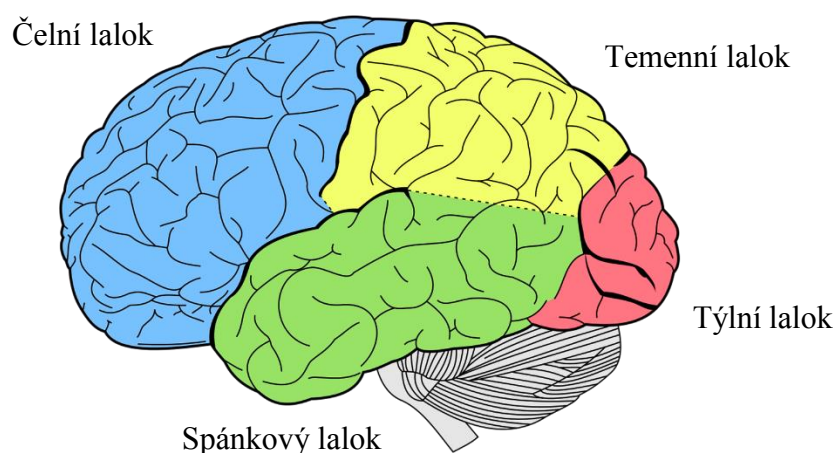
Nervová soustava (NS) se dělí na dva základní funkční celky – **centrální nervový systém (CNS)**, jehož výkonnými částmi jsou mozek a hřbetní mícha a **periferní nervovou soustavu (PNS)**, která zabezpečuje svou funkci pomocí 12 párů lebečních a 31 párů míšních nervů propojených s ganglii (Greenstein, 2000). PNS je navíc souhrnný pojem pro všechny části NS, které nejsou součástí CNS. Ačkoliv jsou oba celky úzce propojeny, existuje mezi nimi řada rozdílů. Především se jedná o velikost buněk (neuronů), které je tvoří. Axony nervových buněk PNS mohou dosahovat délky až 1 m, zatímco ty v CNS mají většinou pouze několik mm. Další odlišností je možnost regenerace buněk – většina PNS neuronů může při poškození dorůstat, ale pokud dojde k poranění CNS, jedná se o ireverzibilní stav (Newman, 2016).

### 3.2.1 CNS

CNS má přívlastek centrální, protože přijímá informace ze všech částí těla, díky kterým následně může kontrolovat mnoho procesů (Newman, 2016). Z hlediska řízení organismu patří spolu s imunitním a endokrinním systémem k základním regulačním soustavám, ačkoliv je jim z hlediska účinku a rychlosti nadřazen (Rokyta *et al.*, 2000). Velmi často je rozdělen na bílou (reprezentována axony neuronů) a šedou hmotu (těla a dendrity). Tvoří ho také 3 ze 12 párů PNS nervů (čichový, zrakový a koncový), jež vystupují z předního mozku (Newman, 2016).

#### 3.2.1.1 Mozek

Mozek je uložen v lebce a společně s míchou ho chrání vrstva 3 membrán. Je centrem kontroly pohybu, ukládání vzpomínek, sekrece hormonů, vzniku emocí, myšlení, řešení problémů a mnoha dalších procesů, na kterých se podílí spolu s dalšími doménami. Tvoří ho 4 základní celky (laloky) – **spánkový** (neboli temporální – asociován se vznikem emocí, ukládáním dlouhodobých vzpomínek a řečovými centry), **týlní** (okcipitální – spojený se zrakovými doménami, jejichž poškození může vést ke slepotě), **temenní** (parietální – oblast příjmu smyslových vjemů z receptorů, prostorové orientace a částečně zpracování jazyka) a **čelní** (frontální – zodpovídá za pozornost, krátkodobou paměť, plánování a motivaci) (Newman, 2016). Umístění jednotlivých laloků jsou znázorněna na schématu níže (viz Obr. 2).



**Obr. 2 – Pozice mozkových laloků** (převzato od: Anonymous 31, 4. 2. 2017).

### 3.2.1.1.1 Limbický systém

Limbický systém je úzce spjat s temporálními oblastmi mozkové kůry, které jsou obecně zodpovědné za analýzu a zpracování přicházejících sensorických informací. V rámci těchto procesů také dochází k transformaci impulsů na slova, logické myšlení a posledním krokem je jejich uložení do paměti (o vytváření paměťových stop a proces učení se starají asociální oblasti). Pokud jsou výše zmíněné domény poškozeny, může dojít k projevům typickým pro Alzheimerovu chorobu (viz níže). Tato soustava má především za úkol řídit s pomocí korových a podkorových center emoce (Langmeier *et al.*, 2009). Mezi nejvýznamnější oblasti podkorové části limbického systému patří hipokampus a amygdala, jež jsou spojeny navzájem a také s hypothalamem.

**Hipokampus** se podílí zejména na procesech učení spolu s vytvářením a upevňováním paměťových stop využitelných při prostorové orientaci a vybavování dávných vzpomínek (napomáhá přeměňování krátkodobé paměti v dlouhodobou) (Rokyta, *et al.*, 2000). Vědci jsou toho názoru, že se uplatňuje při tzv. deklarativní paměti (Anonymous 36), díky které si může člověk vybavit obsah paměti slovně nebo pomocí myšlenek. Obsahuje 3 funkční části. **Paměť sémantická** zahrnuje informace o jménech, číslech nebo názvech věcí. Tato velkokapacitní oblast ukládá zkušenosti nezávisle na čase a kontextu a informace z ní si snadno vybavíme zejména pomocí verbální komunikace. **Epizodická neboli dějová paměť** zaznamenává souvislosti jednotlivých událostí a jejich časový a prostorový průběh (stejně jako orientaci v prostoru a čase). Není však natolik kapacitně vybavená, aby zde informace vydržely velmi dlouho, a proto jsou tyto vzpomínky bez obnovy nahrazeny novými. Poslední z trojice částí – **rozpoznávací paměť** – je zodpovědná za rozeznání osob, předmětů a míst (Langmeier *et al.*, 2009). Poruchy

hipokampu jsou typicky spojeny s vývojem AD (viz níže).

**Amygdala** se funkčně podílí na tvorbě emočních reakcí (Langmeier *et al.*, 2009). Přijímá informace především z temporálních a okcipitálních oblastí mozkové kůry a rozvádí je do talamu, hypotalamu, hipokampu a také zpět do mozkové kůry. Díky její velké provázanosti s celým limbickým systémem vyvolává např. kolísání tepové frekvence a krevního tlaku, vyprazdňování, sání, polykání, žvýkání, obranné reakce zejména u zvířat (tuhost končetin a ocasu, zvukové projevy nevole jako vrčení) či procesy spojené se sexuálním chováním. Po odstranění amygdaly jedinec přestává mít strach, neprojevuje se agresivně, zásadně mění svůj způsob výživy nebo trpí psychickými poruchami (Rokyta, *et al.*, 2000).

#### 3.2.1.1.2 Mozková kůra

Mozková kůra je část mozku podílející se zejména na ovlivňování pohybů řízených vůlí. K úspěšnému provedení požadovaného pohybu je nutná činnost celého nervového systému, motorické oblasti mozkové kůry, hlavových a míšních motorických nervových buněk a podkorových center. Cílená hybnost je řízena především primární motorickou oblastí, premotorickou doménou (kontrola polohy organismu v prostoru a spolupráce obou tělních polovin), suplementární motorickou kůrou (komplexní a plánovaný pohyb) a parietální kůrou, konkrétně jejími senzoričnými oblastmi. První tři domény se nachází ve frontálním laloku, suplementární a parietální kůra v parietálním laloku mozku (Langmeier *et al.*, 2009).

#### 3.2.1.1.3 Bazální ganglia

Jedná se o část středního mozku tvořenou šedou hmotou, která se nachází pod mozkovou kůrou ve středním mozku (Bonnet *et Hergueta*, 2012). Bazální ganglia (BG) se intenzivně zapojují do pohybů volných i mimovolných a ovlivňují učení. Nejdůležitější části – *striatum*, *substantia nigra (SN)*, *jádro talamu* a *globus pallidus* – jsou navzájem propojeny a pomocí přímých a nepřímých drah tlumí činnost určitých skupin neuronů (Langmeier *et al.*, 2009). Neurony v SN hrají významnou roli při tvorbě dopaminu (Rokyta *et al.*, 2016). Přímá dráha inhibuje neurony talamu a aktivuje ty talamokortikální, čímž zvyšuje činnost mozkové kůry. Nepřímá dráha má za úkol tlumit neurony v talamokortikální oblasti, respektive pohyb. Neurotransmitterem uplatňujícím se při těchto procesech je GABA. BG mají spojitost s hypokinetickým syndromem, při kterém narůstá aktivita nervových buněk nepřímé dráhy a dochází k výraznému tlumení činnosti

talamických neuronů, které jsou zodpovědné za začátek a rozsah pohybu a jeho rychlost. V důsledku této dysfunkce vzniká např. klidový třes, je omezena mluva a mimické pohyby svalů v obličeji (např. Parkinsonova choroba). Opakem je hyperkinetický syndrom, kdy následkem poškození nepřímé dráhy talamus přestává tlumivě působit na mozkovou kůru a začínají se vyskytovat příznaky jako chorea nebo atetóza (Langmeier *et al.*, 2009).

### **3.2.1.2 Hřbetní mícha**

Jedná se o část CNS procházející páteřním kanálem téměř celou délkou zad, na niž se vážou nervy PNS vedoucí impulzy z okolních center, tkání a orgánů. Hřbetní mícha přenáší smyslové informace z PNS do mozku a motorové signály opačným směrem. S mozkem je spojena v oblasti mozkového kmene, odkud také vybíhá 31 párů míšních nervů. Okruhy v rámci míchy mohou rovněž produkovat komplexnější pokyny, např. koordinaci svalů při chůzi (Newman, 2016).

### **3.2.2 PNS**

Tato část nervového systému je tvořena výše zmíněnými nervy spolu s jejich senzorickými a motorickými zakončeními. Protože se všechny tyto nervy nachází mimo lebku a páteřní kanál, které kryjí části CNS, jsou náchylnější k poškození vlivem toxinů a traumatizujících stavů. Dělí se na 2 skupiny: aferentní (vedoucí signály z výkonných orgánů do CNS) a eferentní (transportující informace z CNS) (Rea, 2015).

## 4 NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY

Pojem neurodegenerativní choroby obecně označuje onemocnění, která se vyznačují postupným odumíráním nervových buněk (neuronových těl i výběžků) v různých částech NS. Mohou postihovat jak CNS (mozkovou kůru, mozkový kmen, bazální ganglia, mozeček nebo míchu), tak i PNS. Dle nejdůležitějších příznaků, které jsou během rozvoje nemoci pozorovatelné, je dělíme do několika skupin: **Progredující demence bez dalších neurologických projevů** (Alzheimerova choroba), **demence související s dalšími neurologickými projevy** (Huntingtonova chorea), **extrapyramidové defekty** (Parkinsonova choroba) a **nemoci motorických neuronů** (amyotrofická laterální skleróza) (Ambler, 2011). Roztroušená skleróza se řadí mezi chronická autoimunitní onemocnění CNS (Hojati, 2017).

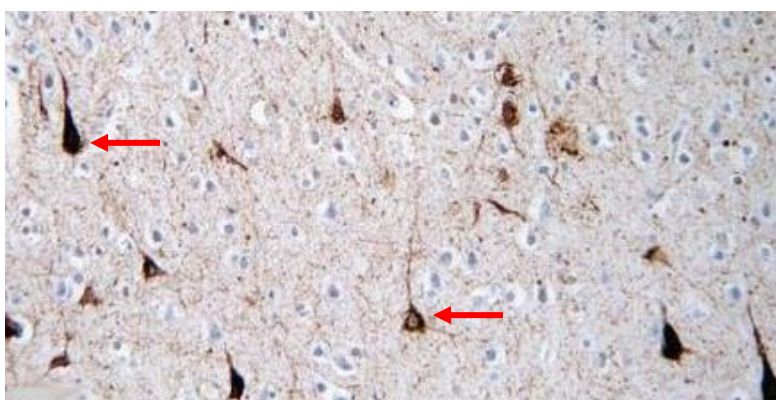
### 4.1 ALZHEIMEROVA CHOROBA

Alzheimerova choroba je nejčastější formou demence (souhrnný pojem označující selhávání paměti a postupnou ztrátu i dalších intelektuálních funkcí) (Purves *et al.*, 2008). Jedná se o progresivní neurodegenerativní onemocnění, které napadá především spánkovou a temenní kůru mozku. Dělí se na **presenilní formu**, u níž je patrná celková atrofie mozku a **senilní formu**, při které je atrofii napadena především parietotemporální kortikální oblast mozkové kůry a to zejména amygdala, parahipokampální oblasti a hipokampus (Jiráček *et al.*, 2013). Presenilní a senilní forma se souhrnně označují jako **senilní demence Alzheimerova typu (SDAT)** (Ambler, 2011). Zhruba 95 % případů vzniká sporadicky (tzv. pozdní AD s nástupem po 60. roce věku) (Purves *et al.*, 2008), pouze malá část je familiární, tedy geneticky podmíněna (Jiráček *et al.*, 2013). Familiární forma bývá způsobena monogenetickými defekty děděnými autozomálně dominantně (Purves *et al.*, 2008).

#### 4.1.1 Buněčné změny

Přesná příčina vzniku není dodnes známa, pouze je již možné přibližně shrnout změny v šedé kůře mozkové, které tuto nemoc doprovází. Typické jsou přeměny neurofibril (intraneuronových cytoskeletárních filament) nazvané jako **neuronální klubka** (*angl. tangles*), ukládání defektního proteinu  $\beta$ -amyloidu do extracelulárního prostředí, což má za následek tvorbu **senilních neboli amyloidových plak**, která sice jsou běžným projevem stárnutí, ale při AD se jich vyskytuje podstatně více (Ambler, 2011), a **difúzní ztráta neuronů** (Purves *et al.*, 2008).

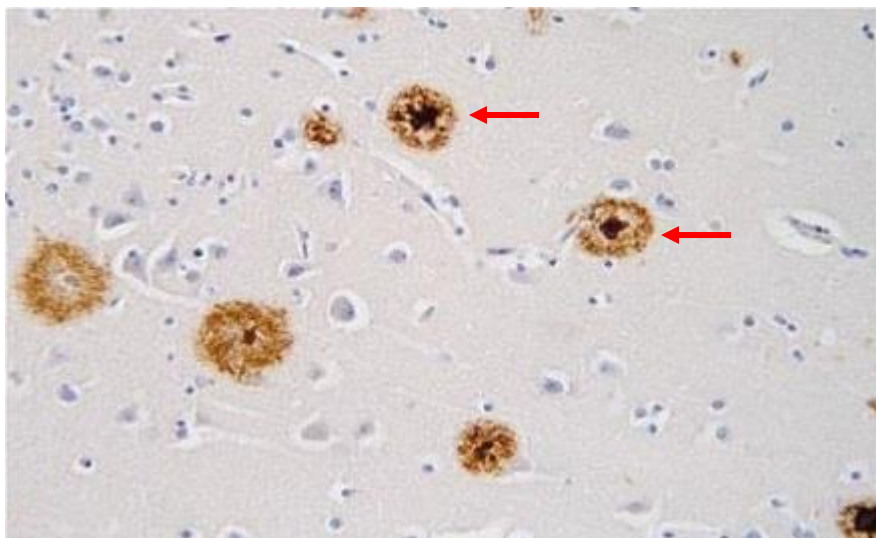
**Neuronální klubka** (viz Obr. 3) jsou místa shlukování fosforylovaného  $\tau$ -proteinu, který tvoří jejich hlavní součást. Běžná forma tohoto proteinu je nutná pro normální funkci neuronů (dle Anonymous 34 ke stabilizaci mikrotubulů a udržení integrity cytoskeletu) (Jiráček *et al.*, 2013), ale v důsledku abnormální fosforylace dochází k mikrotubulárnímu kolapsu (Anonymous 34) – zkracování vláken a ztrátě jejich funkce (Růžička *et al.*, 2003). Následně se defektní  $\tau$ -protein hromadí v klubkách a neurony začínají ztrácet synaptickou schopnost, což vede k jejich odumírání. Atrofie se postupně rozšiřuje od amygdaly, parahipokampu, hipokampu a spánkové kůry do celého mozku a v pozdních stádiích této nemoci je pozorovatelný významný úbytek mozkové hmoty (Anonymous 2; Jiráček *et al.*, 2013).



**Obr. 3 – Neuronální klubka v hipokampu:** Šipkami naznačená klubka byla označena specifickou monoklonální protilátkou proti hyperfosforylovanému  $\tau$ -proteinu (převzato od: Rektorová, 2009, 25. 1. 2017).

**$\beta$ -amyloid** je protein tvořený různě dlouhými peptidy, které podléhají rozdílným posttranslačním modifikacím. Vzniká proteolytickým štěpením **amyloidového prekurzorového proteinu (APP)** (Jiráček *et al.*, 2013)  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretasou na fragmenty o délce 40-42 AMK, jež nejsou dostatečně solubilní, začínají se srážet, polymerovat (Růžička *et al.*, 2003) a tvoří hlavní součást amyloidových plak (viz Obr. 4), ve kterých jsou obklopeny dystrofickými axony (Jiráček *et al.*, 2013). Fyziologicky je APP štěpen  $\alpha$ -sekretasou (Rektorová, 2009) na rozpustné  $\beta$ -peptidy o délce do 39 AMK (Růžička *et al.*, 2003), které organismu neškodí (Anonymous 34). Akumulace  $\beta$ -amyloidu by mohla být způsobena také činností astrocytů a mikroglíí (Stoleman *et Price*, 2015). Některé studie uvádějí, že astrocyty prochází jak buněčnou, tak molekulární změnou v raných stádiích nemoci. Tyto změny by potenciálně mohly souviset se změnami fenotypu z neuroprotektivního na neurotoxický (Ugbode, 2017). Pro AD jsou typická neuritická plaka, která obsahují axony s filamenty a dystrofickými organelami (Jiráček *et al.*, 2013). Počet těchto plak v mozkové kůře koreluje

s poškozením poznávacích funkcí (Rektorová, 2009).



**Obr. 4 – Amyloidová plaka v hipokampu:** Šipkami naznačená plaka byla označena specifickou monoklonální protilátkou proti A $\beta$ -proteinu (převzato od: Rektorová, 2009, 25. 1. 2017).

#### 4.1.2 Biochemické změny

Už v raných stádiích dochází k atrofii neuronů bazálního velkého mozku, které jsou součástí acetylcholinergního systému, jehož neurotransmiterem je **acetylcholin** (Jirák *et al.*, 2013; Rektorová, 2009). Klesá koncentrace a aktivita **cholinacetyltransferasy**, která je zodpovědná za syntézu acetylcholinu (Jirák *et al.*, 2013) přenosem acetylů z acetyl-CoA na cholin a **acetylcholinesterasy** (AChE), která rychlou hydrolýzou acetylcholinu na cholin (transportovaný do postsynaptického neuronu) a acetát (Anonymous 33) dokončuje synapsi mezi cholinergními nervovými buňkami (Dvir, 2010). V lidském mozku se nachází 2 typy AChE (G1 a G4), u zdravého jedince se na synaptickém přenášení acetylcholinu podílí zejména typ G4, ale u nemocného AD roste počet G1 a klesá počet G4. Spolu s výskytem **butyrylcholinesterasy**, která se u zdravého člověka vyskytuje v menšině a také štěpí acetylcholin, dochází k významnému zhoršení acetylcholinergní transmise (Jirák *et al.*, 2013). Acetylcholin působí skrze 2 typy receptorů – muskarinové a nikotinové (Anonymous 33). U AD dochází k redukci počtu nikotinových receptorů a tím opět k znesnadnění přenosu signálu (Jirák *et al.*, 2013).

Dále mohou být postiženy noradrenergí neuronů v *locus coeruleus* (Rektorová, 2009), kdy míra jejich poškození přímo odráží délku trvání nemoci (Ross, 2015). Následná redukce množství kortikálního noradrenalinu také koreluje s poklesem poznávacích funkcí (Matthews, 2002) a samotná dysfunkce noradrenergího systému by mohla přispívat

k agresivnímu chování pacientů s AD (Ross, 2015).

V pozdních stádiích AD dochází k poškození **glutamátergního systému** (systému excitačních aminokyselin). **Glutamát** (Glu) je hlavní budivý neurotransmitter v CNS a podílí se především na tzv. synaptické plasticitě, která je důležitá v procesech paměti a učení. Samotný Glu nikdy neproniká přímo z krve do CNS, ale je spíše syntetizován glutamátergními neurony pomocí enzymu glutaminasy z prekursoru glutaminu, který vzniká v astrocytech z Glu díky glutaminsyntetase. Astrocyty Glu pro syntézu glutaminu vychytávají ze synaptické štěrbin (Anonymous 33). Při AD dochází k **excitotoxicitě** – produkce Glu a jeho uvolňování při synapsích jsou nadměrné a astrocyty v mozkových centrech dlouhodobé paměti zpětně nevychytávají dostatek Glu (Jiráček *et al.*, 2013). Glutamát působí skrz **NMDA-receptory**, které umožňují průchod Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> a K<sup>+</sup> iontů (Anonymous 33), a pokud jsou tyto receptory v průběhu postupu AD zablokovány, snižuje se přebytečný transport Ca<sup>2+</sup> iontů do neuronů. V důsledku těchto procesů jsou aktivovány některé proteinkinasy a látky podporující neuronální apoptózu. Excitotoxicita navíc způsobuje zhoršení dlouhodobé potenciace, která je za normálních okolností díky NMDA-receptorům jedním ze základních mechanismů učení (Jiráček *et al.*, 2013). Pokud je v hipokampu narušena činnost receptorů, není možné tvořit a ukládat určité typy nových vzpomínek (Purves *et al.*, 2001).

#### 4.1.3 Genetické formy

Genetické formy jsou co do výskytu spíše vzácné a jejich nositelé mají velkou pravděpodobnost, že onemocní AD. Důvodem pro vznik těchto typů AD jsou následující mutace: mutace APP genu, genu kódujícího presenilin 1, genu kódujícího presenilin 2 (dle Anonymous 34 jsou preseniliny kofaktory patologického štěpení APP) a polymorfismus genu APOE.

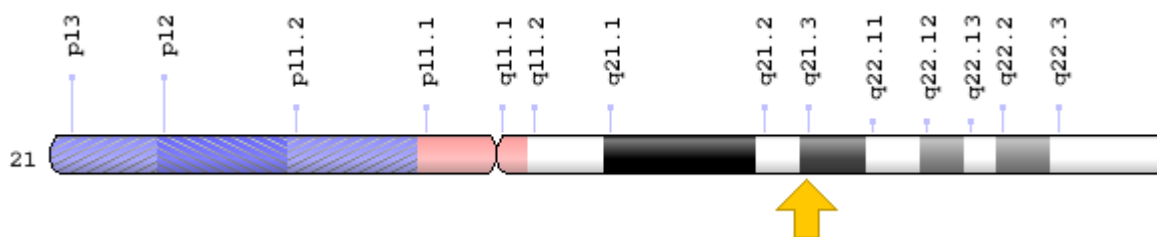
##### 4.1.3.1 Mutace APP genu

Za fyziologické situace se APP nachází v mnoha tkáních a orgánech včetně CNS. Mezi jeho pravděpodobné funkce patří navazování se na jiné bílkoviny na povrchu buněk nebo napomáhání spojování buněk. Vědci se domnívají, že nejdůležitější úlohu obstarává v mozku, kde se podílí na řízení migrace neuronů v raných fázích vývoje (Anonymous 5). Gen kódující APP (viz Obr. 5) se nachází na q-rameni chromozomu 21 v poloze 21.3 (Anonymous 20) a má 19 exonů (Dillen, 2006). Nejčastější mutace APP genu zaměňuje Val za Ile v APP v pozici 717 (Val717Ile). Takové chyby mohou vést k produkci zvýšeného



množství A $\beta$ -peptidu, nebo k produkci delší a lepivější formy tohoto peptidu. Jakmile se tyto fragmenty uvolní z buňky, může dojít k jejich akumulování a tvorbě amyloidových plak (Anonymous 9).

Dále bylo prokázáno, že štěpení APP pomocí  $\alpha$ - a  $\beta$ -sekretasy vede k sekreci APP $\alpha$  a APP $\beta$ , které vytváří APP-CTF $\alpha$  a APP-CTF $\beta$ . Tyto terminální fragmenty jsou následně štěpeny  $\gamma$ -sekretasou za vzniku p3 a A $\beta$ -proteinu (Dillen, 2006). Dullin, *et al.* (2008) experimentálně dokázali, že p3-peptidy mají nízkou tendenci se shromažďovat do stabilních oligomerů, ze kterých se následně vytvářejí fibrilární celky. Tato vlastnost by mohla vysvětlovat, proč by p3 neměly mít žádný vliv na synaptickou funkci a také posílit hypotézy, že A $\beta$ -oligomery jsou hlavní synaptotoxickou formou A $\beta$ -peptidů u AD. Navíc p3 mohou přijmout konformaci  $\beta$ -skládaného listu a amino-terminální delece A $\beta$ -peptidu 1-16 posilují hromadění A $\beta$ -peptidu. Přesto však není jasné, jak důležitá je akumulace p3-peptidu u AD pacientů a jeho toxické vlastnosti.

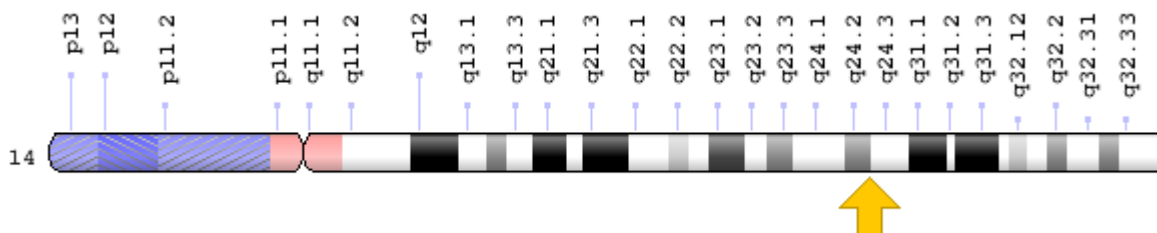


**Obr. 5 – Lokalizace APP genu na chromozomu 21** (převzato od: Anonymous 20, 31. 1. 2017).

#### 4.1.3.2 Mutace genu PSEN1

**Presenilin 1 (PS-1)** je protein tvořící proteolytickou podjednotku komplexu  $\gamma$ -sekretasy a je zodpovědný za nejpodstatnější funkci tohoto enzymu – sestřih proteinů.  $\gamma$ -sekretasa se nachází v cytoplasmatické membráně, kde sestřih bílkovin umožňuje správný průběh mnoha signálních drah, které přenáší impulzy z extracelulárního prostředí do buněčného jádra (Anonymous 39). Gen kódující PS-1 (viz Obr. 6) se nachází na q-rameni chromozomu 14 v poloze 24.2 (Anonymous 23). Bylo objeveno více než 150 mutací tohoto genu, které jsou převážně spojeny se vznikem AD s brzkým nástupem, která se projeví před 60. rokem věku (cca 70 % případů). Podstata téměř všech těchto mutací je v záměně jednoho nukleotidu v konkrétním segmentu PSEN1 genu. Dochází k produkci defektního PS-1 proteinu, který ovlivňuje funkci  $\gamma$ -sekretasy a následně také zpracovávání APP. Výsledkem je nadprodukce delší a zároveň toxické verze A $\beta$ -peptidu. Díky své lepivosti

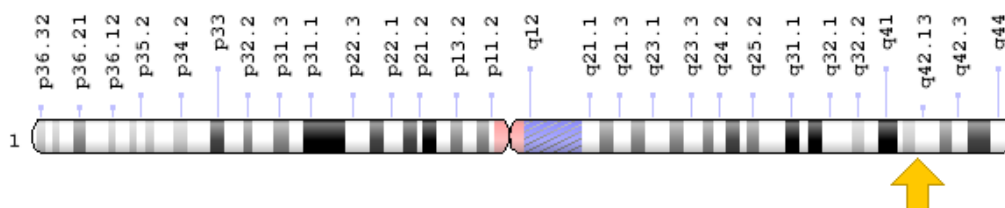
se kopie tohoto peptidového fragmentu pojí dohromady a vytváří amyloidová plaka (Anonymous 12).



**Obr. 6 – Lokalizace PSEN1 genu na chromozomu 14** (převzato od: Anonymous 24, 31. 1. 2017).

#### 4.1.3.3 Mutace genu PSEN2

Protein **presenilin 2 (PS-2)** pomáhá přenášet chemické signály z cytoplasmatické membrány do jádra (zde tyto impulzy aktivují geny, které jsou důležité pro růst a dozrávání buněk). Vědci se domnívají, že PS-2 se spolu s jinými enzymy podílí na sestřihu APP (Anonymous 40). Gen kódující presenilin 2 (viz Obr. 7) se nachází na q-rameni chromozomu 1 v pozici 42.13 (Anonymous 25). Všech více než 11 mutací PSEN2 genu je spojeno se vznikem výše zmíněné AD s brzkým nástupem, jsou však příčinou nemoci pouze v 5 % případů. U dvou nejběžnějších z nich dochází k záměně jedné aminokyseliny, která je běžně součástí procesu tvorby PS-2. První mutace nahrazuje Asn Ile v pozici 141 (Asn141Ile), zatímco druhá vymění Met za Val v pozici 239 (Met239Val). Vlivem těchto chyb se narušuje zpracování APP a opět dochází k nadměrné produkci A $\beta$ -peptidu, který následně vytváří amyloidová plaka (Anonymous 40).

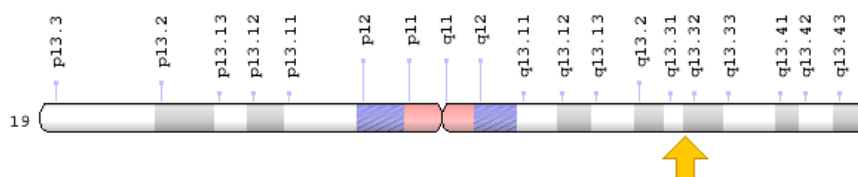


**Obr. 7 – Lokalizace PSEN2 genu na chromozomu 1** (převzato od: Anonymous 25, 31. 1. 2017).

#### 4.1.3.4 Polymorfismus APOE genu

**Alipoprotein E (apo-E)** je bílkovina, která podporuje lipidový transport, podílí se na reparaci poškození mozku (Liu, 2013) a vytváří z lipidů v těle lipoproteiny, jenž jsou zodpovědné za obalení cholesterolu a dalších tuků a také za jejich transport krevním řečištěm (Anonymous 4). Gen kódující apo-E (viz Obr. 8) najdeme na q-rameni 19. chromozomu

v pozici 13.32 (Anonymous 19). Apo-E jako polymorfní protein vzniká ze tří alel jediného lokusu (Mahley, 2000). Označují se **apoε2**, **apoε3** a **apoε4**, a přestože se sekvenčně liší pouze v AMK, které se nachází v pozici 112 a 158 (Liu *et al.*, 2013), jejich funkce se o to více odlišují jak na buněčné, tak i molekulární úrovni (Mahley, 2000) např. ve způsobu, jakým se vážou na proteiny. Relativní frekvence výskytu těchto alel v rámci jednotlivých lidských populací kolísá (McIntosh, 2012). **Apoε3** má na pozicích 112 i 158 Cys (Liu *et al.*, 2013) a jeví se jako normální izoforma ve všech známých funkcích (Mahley, 2000). **Apoε2** obsahuje na pozici 112 Cys a na pozici 158 Arg (Liu *et al.*, 2013) a koreluje s hyperlipoproteinemií (Mahley, 2000). **Apoε4** s Arg na obou výše zmíněných pozicích (Liu *et al.*, 2013) je spojený se zvýšeným rizikem vzniku aterosklerózy a AD, se zhoršenými poznávacími funkcemi a se sníženým růstem axonů (Mahley, 2000). Samotný apoε4 má souvislost s **mírnou kognitivní poruchou (MCI)** – přechodným stadiem mezi normálním stárnutím a demencí (Liu *et al.*, 2013), u kterého ale zůstává zachována soběstačnost (Růžička *et al.*, 2003). Projeví-li se MCI u pacienta, lze očekávat, že následně dojde ke zhoršení stavu vedoucí k propuknutí AD (ročně přibližně 10-15 % případů). Pokud osoba trpí MCI a je nositelem apoε4, vykazuje snížení kognitivních funkcí (jeví se jako podobné poruchám poznávacích funkcí u pacientů s časným stadiem AD) a zhoršení paměti. Dalšími problémy jsou zvýšená hladina τ-proteinu a výraznější atrofie mozku. Zároveň jsou tyto lidé ohroženi vyšším rizikem progresu MCI až do stadia demence Alzheimerova typu (Liu *et al.*, 2013). I přes všechna tato fakta však bylo zjištěno, že ne u všech dominantních homozygotů ε4 (dle Růžičky *et al.*, 2003 alelická kombinace 4/4) se AD projeví, a proto se jeho stanovování nedoporučuje zejména v raných stadiích nemoci (Anonymous 34).



**Obr. 8 – Lokalizace APOE genu na chromozomu 19** (převzato od: Anonymous 19, 1. 2. 2017).

#### 4.1.4 Projevy nemoci na úrovni organismu

Dle Tuckera *et al.* (1994) můžeme symptomy spojené s demencí u AD shrnout jako rozvoj mnohočetných poznávacích deficitů zahrnující zhoršování paměti, afázii, apraxii, agnosii a poruchy ostatních výkonných funkcí. Všechny tyto nedostatky ovlivňují pracovní a společenský život, způsobují významný ústup z původního životního tempa,

nastupují postupně a trvale progredují. Zároveň musí být u pacienta potvrzeno, že kognitivní poruchy nejsou způsobeny žádným jiným onemocněním CNS (mozková mrtvice, Parkinsonova choroba, Huntingtonova chorea, cerebrovaskulární onemocnění, subdurální hematom nebo symptomatický hydrocephalus), nemocemi, které prokazatelně způsobují demenci (nedostatek vitamínu B<sub>12</sub>, B<sub>3</sub> nebo kyseliny listové, hypothyreóza, hyperkalcémie, neurosyfilis či infekce HIV) nebo podáváním léků či požíváním alkoholu. Podle Růžičky *et al.* (2003) do projevů AD řadíme ještě ztrátu orientačního smyslu a behaviorální a psychologické symptomy demence.

#### **4.1.4.1 Oslabení paměti**

Jedním z prvních příznaků je poškození paměti a to zejména té krátkodobé. Pacienti se často ptají opakovaně na tytéž otázky, umývají předměty několikrát dokola nebo znovu připravují oběd ihned poté, co jej odnesou z kuchyně (Regnault, 2011). Dále často zapomínají nové informace – místo a čas pracovní schůzky, nová jména (Růžička *et al.*, 2003) – naopak vzpomínky z dávnější minulosti si vybavují dobře. Zhoršená je také schopnost učit se novým věcem (Ressner, 2004).

#### **4.1.4.2 Afázie**

Jedná se o ztrátu funkce řeči ve smyslu pochopení a vyjadřování myšlenek vlastními slovy (Ressner, 2004). V krátkých časových úsecích a v nepravidelných intervalech se nemocnému stává, že si nemůže vybavit jedno konkrétní slovo, případně použije v téže souvislosti pojem nesprávný (Regnault, 2011). Toto vše vede k mluvě, která je zmatená a nedává smysl (Bragdon *et Gamon*, 2009).

#### **4.1.4.3 Apraxie**

Navzdory faktu, že nejsou porušeny motorické schopnosti, nemocný není schopen provádět různé jednoduché úkony každodenního života (Ressner, 2004) jako řízení auta, psaní (Regnault, 2011), placení v obchodě, vaření či obsluhování pračky nebo myčky (Růžička *et al.*, 2003). Pacienti si oblékají nevhodné oblečení vzhledem k ročnímu období, popř. umísťují předměty na neobvyklá místa (Bragdon *et Gamon*, 2009). V následné progresi onemocnění dochází k problémům s oblékáním, hygienou nebo konzumací jídla, které vedou až k úplné ztrátě samostatnosti (Růžička *et al.*, 2003).

#### 4.1.4.4 Agnosie

Agnosie je neschopnost rozeznávat a identifikovat objekty, ačkoliv není u postiženého narušeno smyslové vnímání (Ressner, 2004). Pacienti nedokážou např. poznat své příbuzné nebo určit, k čemu slouží předmět před nimi. Pokud je však stimulován jiný smysl (např. sluch), mohou se rozpomenout na blízkou osobu podle tónu jejího hlasu (Regnault, 2011).

#### 4.1.4.5 Poruchy ostatních výkonných funkcí

Patří sem zejména organizace času – plánování, schopnost si představit budoucí události a další souvislosti (Ressner, 2004).

#### 4.1.4.6 Ztráta orientačního smyslu

Postižený krátkodobě nezvládá orientaci ve známém prostředí (Regnault, 2011). Může se ztratit při cestě do obchodu (Bragdon *et* Gamon, 2009) nebo ve vlastním domě (Regnault, 2011). Dále se potýká s problémy při kreslení 3D obrazců, určením času, odhadnutím vlastních schopností, logickým uvažováním či uvědoměním si sebe sama v čase a prostoru (Růžička *et al.*, 2003).

#### 4.1.4.7 Behaviorální a psychologické symptomy demence

Zásadní jsou změny v chování. Takto nemocní lidé si odmítají přiznat svou chorobu a jsou velmi podráždění, pokud se jim pokusí jejich blízcí pomoci (Regnault, 2011). Proto později dochází k projevům verbální i fyzické agresivity nebo ke zkratovému a neklidnému jednání (Růžička *et al.*, 2003). Vyskytují se také kolísavé změny nálad bez zjevného impulzu až po úplný rozpad osobnosti – např. změna lidské povahy z tolerantní na nepřátelskou či nepřizpůsobivou (Bragdon *et* Gamon, 2009).

Mezi **psychologické projevy** patří zejména apatie, která se velmi často zaměňuje za depresi (Regnault, 2011). Později totiž v důsledku sociální izolace člověk ztrácí zájem o jakékoliv společenské či oblíbené události (Bragdon *et* Gamon, 2009). Velmi často však k upadnutí nemocných do deprese dochází. Především se tak děje v důsledku pacientových pocitů méněcennosti, neschopnosti a uzavřenosti (Regnault, 2011).

#### 4.1.5 Terapeutické postupy

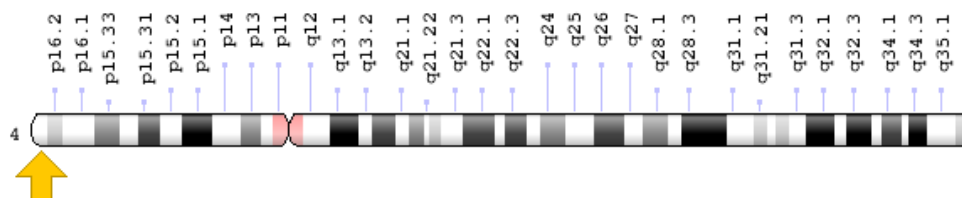
Existují 2 druhy léčby AD: farmakologická (kognitivních a nekognitivních poruch) a nefarmakologická (neustálá stimulace a obnovování schopností pacienta). U **farmakologického léčení kognitivních poruch** jsou významnými a prověřenými zejména léčiva ze skupiny inhibitorů acetylcholinesterasy, ze kterých se využívá **donepezil** (inhibitor AChE), **galantamin** (kromě inhibice AChE ovlivňuje nikotinové acetylcholinové receptory) a **rivastigmin** (mimo AChE tlumí také činnost butyrylcholinesterasy). Inhibitory AChE jsou účinné zejména díky působení na narušenou dráhu přenosu acetylcholinu a ovlivnění vytváření  $\beta$ -amyloidu (Ressner, 2004). **Memantin** jako nekompetitivní antagonist NMDA-receptorů chrání neurony před excitotoxicitou zprostředkovanou Glu. Především se tedy podílí na zlepšení kognitivních funkcí a chování postiženého. V kombinaci s donepezilem výrazně zvyšuje jeho účinek (Blennow *et al.*, 2006). **Farmakologické léčení nekognitivních poruch** využívá zejména **antidepresiva**, která selektivně tlumí zpětné vychytávání serotoninu (např. Seropram, Deprex nebo Seroxat), popřípadě inhibitory monoaminoxidasy-A (Aurorix). **Nefarmakologická léčba** zahrnuje nepřetržitou aktivizaci nemocného s důrazem na obnovování jeho schopností věnovat se každodenním činnostem nezávisle na svém okolí (Ressner, 2004).

## 4.2 HUNTINGTONOVA CHOREA

Huntingtonova chorea (HD) je označením pro jednu z běžnějších hereditárních neurodegenerativních chorob – autozomálně dominantně děděné onemocnění, které velmi intenzivně progreduje a způsobuje smrt pacienta přibližně po 10-20 letech od projevu prvních příznaků (Purves *et al.*, 2008). Napadá CNS (Kent, 2004), konkrétně zejména mozkovou kůru a *striatum* (Sari, 2011), čímž způsobuje nekontrolovatelné pohyby, emoční problémy a ztrátu kognice (poznávání a přemýšlení). V zásadě ji můžeme rozdělit na dvě formy: **HD s počátkem v dospělém věku** (první symptomy jsou patrné okolo 30-40. roku) a **vzácnější „mladistvou“ HD**, jež se objevuje již v dětství nebo během dospívání (Anonymous 16). Nebyly zaznamenány žádné případy sporadického původu tohoto onemocnění (Bates, 2005).

### 4.2.1 Buněčné a biochemické změny

HD vzniká díky nárůstu **glutaminových repetit** v rámci exonu 1 genu IT15 na chromozomu 4. Mutace expandovaného **CAG** kódujícího polyglutamin (polyQ) je příčinou vzniku defektní delší verze proteinu **huntigtinu (Htt)**, který je základem pro rozvoj HD (Sari, 2011). U zdravého jedince se vyskytuje 10-34 repetit v rámci HTT genu. U osob s 35-39 CAG se mohou, ale také nemusí projevit symptomy HD, přičemž tento defekt pravděpodobně předají svým potomkům (jedná se o částečnou penetraci). Lidé postižení HD nesou repetit více než 40 a jejich počet zároveň koreluje s věkem, kdy se objeví první příznaky. Vzácnější juvenilní forma je obvykle nositelem 55 opakování (Young, 2003). Bylo zjištěno, že čím více CAG se u jedince vyskytuje, tím méně stabilní je jejich replikace (problémy nastávají od 28 repetit). Právě tyto nestability jsou nejčastější příčinou vzniku expanze CAG a vyskytují se častěji při spermatogenezi než u oogeneze, což vedlo ke zjištění, že u potomků záleží na původu mutovaného genu. Raritní „mladistvá“ forma HD má tedy základ téměř výhradně v mutantních genech otce. Tento fakt souvisí také s vysvětlením, proč vznikají nové případy HD bez rodinné historie. Pravděpodobně jde o zvětšení alely na pomezí normálního počtu repetit, které pochází z otcovy strany (Walker, 2007). Zároveň se zde objevuje fenomén, který dostal název **anticipace**. Jakmile dojde k přenosu mutované alely z jedné generace do té následující, počet CAG se obvykle zvyšuje (Anonymous 16).

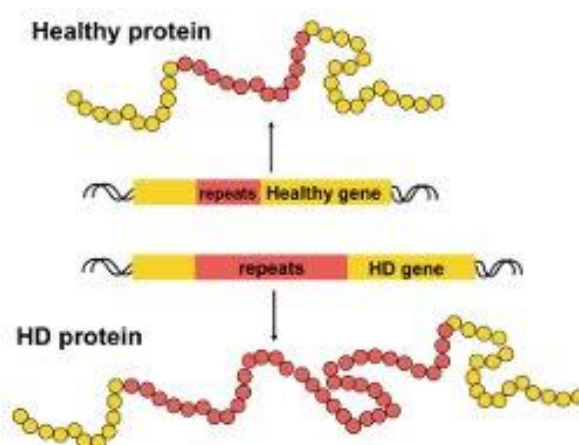


**Obr. 9 – Lokalizace HTT genu na chromozomu 4** (převzato od: Anonymous 22, 3. 2. 2017).

Funkce normálního Htt proteinu zůstává nejasná, ačkoliv obsahuje několik domén, jež naznačují, ve kterých procesech by se mohl uplatňovat (Young, 2003). Samotná nadprodukce normálního **Htt** chrání buňky před apoptózou (Imarisio *et al.*, 2008). Huntingtin se nachází v cytoplasmě většiny buněk organismu, přičemž jeho nejvyšší koncentraci najdeme v mozku, kde vzniká zejména činností neuronů (Young, 2003), a ve varlatech. Intenzivně jej vytváří také játra, srdce a plíce (Walker, 2007). V rámci buňky spolupracuje s ER, mikrotubuly, mitochondriemi, synaptickými vezikulami (Young, 2003), GA a cytoplasmatickou membránou (Imarisio *et al.*, 2008).

Kvůli zvětšenému polyQ řetězci dochází k ovlivnění konformace huntingtinu a v konečném důsledku ke změnám aktivity v oblasti toxicity a zániku či tvorbě nových funkcí (Anonymous 17). Tento defektní Htt najdeme nejen v buněčné cytoplasmě, ale také v jádře, kde vytváří shluky (neuronální vnitrojaderné inkluze), které se u neuronů rozšiřují do axonů (Young, 2003). Specifická koncentrace proteinu a přítomnost více než 37 za sebou následujících glutaminových residuí způsobují, že polyglutamin začíná agregovat (nejprve tvorbou dimerů, trimerů až oligomerů). Čím více je v tomto procesu přítomno glutaminových repetitiv, tím rychleji ke shlukování dochází (Walker, 2007). Mechanismus, jakým defektní forma způsobuje dysfunkci neuronů a jejich degeneraci, není dodnes znám. Souviset by mohl právě s akumulací polyQ v buněčné cytoplasmě a jádře (Sari, 2011). Schéma vzniku defektního Htt je uvedeno níže (viz Obr. 10).





**Obr. 10 – Zvýšený počet CAG způsobující tvorbu delšího defektního Htt:** Mutantní forma proteinu je následně štěpena na menší fragmenty proteasami a tyto části se následně spojují a vytváří shluky (převzato od: Anonymous 6, 3. 2. 2017).

Při **biochemických změnách** v rámci HD dochází k poškození GABAergních středně velkých ostnatých neuronů (MSN) (Sari, 2011) a GABA receptorů (Lloyd, 1980) v mozkové kůře a *striatu* (Sari, 2011). Pět procent populace striatálních nervových buněk tvoří interneurony, 95 % jsou projekční neurony (GABAergní), které mají dlouhý axon, středně velké tělo a ostnaté dendrity (Rikani *et al.*, 2014). Axon jim umožňuje komunikovat na relativně velké vzdálenosti a přenášet signály do hlavních výstupních struktur BG. Projekční neurony se dále dělí na MSN zapojené do nepřímých drah, jejichž neurodegenerace vede ke vzniku chorey, a MSN zapojené do přímých drah, u nichž defekty způsobují rigiditu a bradykinezi (Han *et al.*, 2010). GABAergní neurony může cytotoxicky poškodit také Glu (Langmeier *et al.*, 2009).

## 4.2.2 Projevy nemoci na úrovni organismu

### 4.2.2.1 Huntingtonova chorea s počátkem v dospělém věku

Jak již bylo uvedeno v obecném přehledu o HD (viz výše), první symptomy tohoto onemocnění se objevují okolo 30-40. roku věku. V prvních letech je patrná zejména podrážděnost, deprese, horší koordinace a jemné mimovolní pohyby a také obtíže při učení nových poznatků či rozhodování. V pozdějších stadiích dochází zejména ke zhoršování hybnosti, které se projevuje jako tzv. **chorea** (nedobrovolné trhavé nebo cukavé pohyby), jež trvale progreduje. Nemocní mají v konečném důsledku problémy s chůzí, mluvením či polykáním a v posledních fázích také trpí rozpadem osobnosti – změnami v chování, poklesem úrovně myšlení a schopnosti uvažovat. Onemocnění vždy končí smrtí pacienta, a to přibližně 15-20 let po zaznamenání prvních příznaků (Anonymous 16).

#### 4.2.2.2 Juvenilní Huntingtonova chorea

Tato vzácná forma HD, která začíná již v dětském či adolescentním věku, se projevuje podobně, jako už zmíněná HD s počátkem v dospělém věku. Pacienti jsou postiženi jak po psychické, tak fyzické stránce. Přidatnými projevy jsou pomalé pohyby, neohrabanost, časté pády, ztuhlost, nesrozumitelné vyjadřování nebo slintání. Děti přestávají zvládat školní docházku, protože trpí trvalým poškozením myšlení a logického uvažování. Bohužel u takto nemocných osob dochází k rychlejší progresi a smrt nastává 10-15 let po objevení prvních symptomů (Anonymous 16).

#### 4.2.3 Terapeutické postupy

U HD jsou hlavním zájmem medikace mimovolních pohybů, které pacientům znepříjemňují život. Používá se zejména **tiaprid**, **risperidon**, **haloperidol**. **Tiaprid** se strukturálně řadí mezi substituované benzamidy a blokuje receptory, které se nachází v mezokortikální a mezolimbické oblasti. Na receptory ze skupin andrenergických, dopaminových nebo muskarinových téměř nepůsobí. Ovlivňuje zejména nepatřičné psychologické projevy (agresivita, podrážděnost, delirium). **Risperidon** je antagonistou dopaminových, andrenergických a serotoninových receptorů. Velmi pozitivně ovlivňuje choreu a také tlumí psychologické dopady nemoci. Účinkuje také jako lehké sedativum, takže může způsobovat apatii, tachykardii a hypotenzi. **Haloperidol** je jediným klasickým antipsychotikem z výše zmíněných. Blokuje zejména receptory ze skupiny dopaminergních, naopak ty muskarinové a histaminové neovlivňuje. Podílí se opět na tlumení psychických problémů a má zřejmě nejsilnější účinky na omezení chorey. Jeho negativním efektem je značné sedativní působení, které má za následek poruchy řeči či polykání (Klempíř *et* Roth, 2015).

## 4.3 PARKINSONOVA CHOROBA

Parkinsonova choroba (PD) je chronické neurodegenerativní onemocnění charakterizované trvalou progresí. Patří do skupiny nemocí napadajících pohybový aparát, kdy u PD je zasažen CNS (Anonymous 37). V zásadě můžeme rozlišovat 2 druhy PD – běžnou **sporadickou** a vzácnější **genetickou formu**. Nejčastěji postihuje osoby starší 60 let, ale i přesto se první příznaky mohou vyskytnout v mladistvém nebo dospělém věku (Anonymous 36). Jedná se o tzv. **heterogenní onemocnění**, což naznačuje, že ačkoliv pravá příčina vzniku není jasná, mohlo by se jednat o kombinaci vícero vlivů, které mohou PD způsobit. Podobnými příznaky trpí také osoby nemocné **parkinsonismem**, který může vznikat vlivem neuváženého rozhodnutí lékaře o podávaných lécích (např. z kategorie neuroleptik, která blokují synapse přenášející dopamin). Toto neurodegenerativní onemocnění může pronikat i do jiných postižení jako AD, HD, demence s Lewyho tělísky, atd. Vyjma medikamentů ho mohou způsobit také např. opakovaná traumata hlavy (časté u boxerů). Podstatou je odumírání neuronů přímo ve *striatu* BG (Rektor *et al.*, 2003).

### 4.3.1 Buněčné a biochemické změny

V průběhu postupu nemoci dochází k **odumírání dopaminergních neuronů** a ubývání pigmentu melaninu u přežívajících nervových buněk v části mozku zvané **substantia nigra (SN)**, konkrétně části ***pars compacta (SN<sub>c</sub>)***. Následkem této atrofie nevyrobí SN dostatečné množství dopaminu (DA), což se projevuje postižením BG, konkrétně *striata*. Toto poškození má vliv na vznik hlavních projevů PD. Celý proces začíná degenerací dopaminergních nervových buněk v **SN<sub>c</sub>**, která se projeví snížením inhibiční funkce nigrostriatální dráhy, což vede k nadměrnému fungování *striata*. Přes několik následujících kroků zahrnujících i *globus pallidus* nakonec dochází ke zvýšení inhibice talamu, mozková kůra přestává informace zpracovávat adekvátně a tudíž je nutné vybudit k nadměrné činnosti *striatum*. Tento proces má opět trvalou progresi – hyperfunkce se neustále zvyšuje. Dalším z charakteristických znaků je také přítomnost Lewyho tělísek (LB) (Rektor *et al.*, 2003) a Lewyho neuritů (LN). Posmrtné pitvy prokázaly, že se LB a LN rozšířily v podstatě po celém mozku (Ianseck *et al.*, 2013).

#### 4.3.1.1 Exotoxický model vzniku

Jak již bylo zmíněno, pravá příčina toho, proč začnou v SN odumírat dopaminergní neurony, není dosud známa. Velká role je v tomto procesu připisována **oxidativnímu stresu**, kdy se v organismu tvoří až příliš mnoho volných radikálů, které narušují dýchací řetězec

v mitochondriích (Bonnet *et Hergueta*, 2012). Zde se vlivem hromadění **MPP<sup>+</sup>** (viz níže) (Berger *et al.*, 2000) snižuje aktivita respiratorního komplexu I (Sian *et al.*, 1999) a zastavuje se tvorba ATP, což vede k odumření buňky (Berger *et al.*, 2000). Dále může docházet ke vzniku radikálů, jako je **superoxid**, který se může následně podílet na destrukci buněk a prohlubovat defekt komplexu I (Sian *et al.*, 1999). Zároveň klesá obranyschopnost antioxidantů, které radikály eliminují a objevuje se poškození funkce proteazomu, jenž normálně odbourává aberantní proteiny (Bonnet *et Hergueta*, 2012). Dále však zůstává otázkou, zda je oxidativní stres příčinou nebo následkem choroby. Samotné odbourávání DA prostřednictvím enzymatické deaminace a autooxidace je považováno za proces, při kterém vzniká toxický superoxid a hydroxylové radikály, které mohou být spouštěčem zrychlování cyklu buněčné smrti. Dále bylo zjištěno, že přímo v SN dochází k poklesu množství antioxidantů jako je glutation nebo enzym katalasa. Důsledkem vymizení antioxidantů během aktivních procesů vytvářejících volné radikály je tedy všeobecný úbytek buněčných obranných procesů (Sian *et al.*, 1999). V buňkách byla také zaznamenána přítomnost vyššího množství Fe<sup>2+</sup>, které aktivně podporuje činnost laktoferinových receptorů a snižuje koncentraci feritinu, jenž Fe<sup>2+</sup> za normální situace váže. Jeho činnost je podporována také nedostatkem glutationu, který ve zdravém organismu Fe<sup>2+</sup> odstraňuje. Samotný Fe<sup>2+</sup> oxidativní reakce podporuje, což z něj činí významný podnět pro oxidativní stres (Berger *et al.*, 2000).

Ačkoliv může mnoho toxinů poškozovat BG nebo i konkrétně SN a způsobovat neurologické poruchy zahrnující parkinsonské symptomy, u jednoho z nich – **1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (MPTP)** – bylo zjištěno, že cílí specificky na neurony uplatňující se při PD (Sian *et al.*, 1999). Mladí narkomané, kteří užívali heroin, měli podobné příznaky jako osoby nemocné PD a později byl MPTP právě z heroinu izolován (Rektor *et al.*, 2003). V tucích rozpustný MPTP se dostává krevním řečištěm do mozkových buněk a v důsledku svého amfifilního charakteru je vycytáván zejména lysozomy astrocytů. Samotný MPTP není pro buňky toxický (Sian *et al.*, 1999), ale v mozku dochází k jeho přeměně (Roth *et al.*, 1999) na oxidovaný produkt **4-fenylpyridium (MPP<sup>+</sup>)**, který už jedovatý je. Právě astrocyty se společně se serotonerními neurony podílí na oxidaci MPTP na MPP<sup>+</sup> (Sian *et al.*, 1999). Tento proces katalyzuje enzym **monoaminoxidasa B (MAO-B)**, jejímž substrátem jsou také např. β-karboliny, které obsahují MPTP a podílejí se na inhibici respiratorního komplexu I v mitochondriích (Berger *et al.*, 2000). Hlavním místem působení toxického produktu MPTP se následně stává SN (Rektor *et al.*, 2003), konkrétně terminální zakončení dopaminerních neuronů, kam se

MPP<sup>+</sup> dostává z extracelulární tekutiny (Sian *et al.*, 1999) vlivem dopaminové absorpce (Berger *et al.*, 2000).

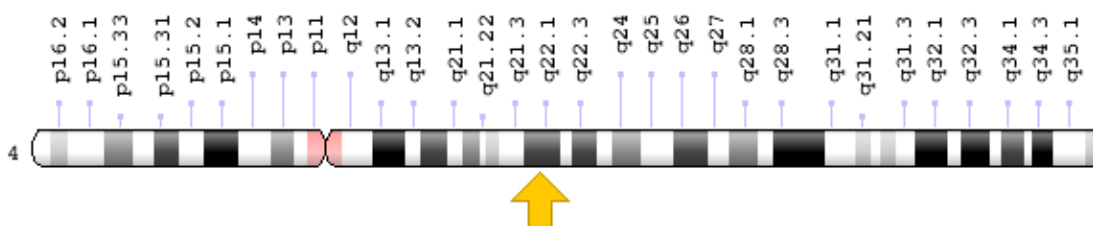
### 4.3.2 Genetická forma

Je považována za tu méně běžnou, nikoliv však zanedbatelnou formu PD (vyskytuje se cca u 5-15 % rodin). Především bývá spojována s PD s časnějším nástupem příznaků (většinou před 50. rokem věku). Pouze malou část zdokumentovaných případů tvoří nemocní s mutací jednoho genu, který se dědí autozomálně dominantně nebo recesivně (Rektor *et al.*, 2003). Testy na jednovaječných a dvojevaječných dvojčatech, z nichž pouze jedno trpělo PD, dokonce ukázaly, že na vzniku choroby se podílí chyby ve více genech současně s významnou podporou vlivů vnějšího prostředí. Pokud se tedy objeví první příznaky po 50. roce věku a žádný z příbuzných nemá PD diagnostikovanou, s největší pravděpodobností jde o sporadicky vznikající formu, u které je mizivá šance, že byla přenesena do potomstva. Situace se mění v případě „mladistvé“ PD, u níž mohou děti zdědit defektní alelu s 10-20% šancí (Roth *et al.*, 2009).

#### 4.3.2.1 Mutace genu PARK1

PARK1 je vůbec první objevený lokus v souvislosti s PD (Rektor *et al.*, 2003). Za normálních okolností **gen PARK1** (zvaný též **SNCA gen**) kóduje vznik malého proteinu zvaného  **$\alpha$ -synuklein**, který se běžně vyskytuje v mozku (speciálně v terminálních zakončeních axonů) a v menším množství ho najdeme také v srdci, svalech a jiných tkáních, kde interaguje s lipidy a bílkoviny. Jeho funkce není dosud zcela vysvětlena, ale zřejmě se významnou měrou podílí na udržování adekvátního množství synaptických vezikul v presynaptických zakončeních a mohl by také zodpovídat za regulaci uvolňování DA do synaptické štěrby (Anonymous 41). Gen PARK1 se nachází na q-rameni chromozomu 4 v pozici 22.1 (viz Obr. 11) a bylo objeveno minimálně 5 mutací způsobujících především „mladistvou“ formu PD s nástupem prvních příznaků před 50. rokem věku. V podstatě jsou s PD spjaty 2 druhy změn SNCA genu. První z nich zaměňuje např. Ala za Thr v pozici 53 (Ala53Thr) nebo za Pro v pozici 30 (Ala30Pro). Tyto výměny způsobují, že protein zaujme chybnou terciární strukturu. Při druhém typu mutace dochází ke zdvojení či ztrojení jednoho ze dvou PARK1 genů v každé buňce, kdy činností extra kopií je produkován nadbytek  $\alpha$ -synukleinu. Není známo, jakým způsobem tyto změny souvisí se samotnou PD. Přebytkové kopie  $\alpha$ -synukleinu by se mohly seskupovat a narušovat funkci dopaminergních neuronů ve specifických mozkových oblastech. Především by mohly tyto shluky negativně ovlivňovat DA regulaci, kdy nedochází k dostatečnému uvolňování DA do synaptické

štěrbiny, ale naopak k jeho akumulaci v neuronech vedoucí až ke smrti těchto buněk. Nadbytečné kopie  $\alpha$ -synukleinu mohou také brzdít buněčný systém, který odstraňuje nepotřebné proteiny, jež tak přepřlňují nervové buňky a způsobují jejich odumírání. Souvisí s tím také fakt, že úbytek neuronů omezuje komunikaci těla a mozku, které není schopný dostatečně kontrolovat pohyby svalů (Anonymous 13). V nahromaděné formě je  $\alpha$ -synuklein také hlavní složkou neuronálních inkluzí LB a LN (Jansek *et al*, 2013), které se během PD vyskytují zejména v SN. Není jasné, zda přítomnost LB přímo zabíjí neurony nebo jsou pouze součástí procesu buněčné odpovědi na onemocnění (Anonymous 13).

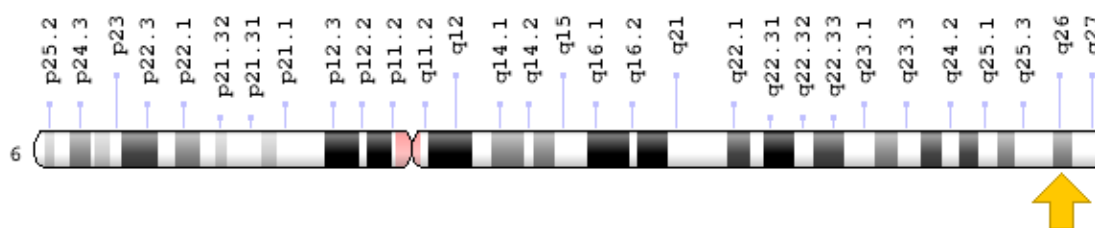


**Obr. 11 – Lokalizace SNCA genu na chromozomu 4** (převzato od: Anonymous 28, 1. 2. 2017).

#### 4.3.2.2 Mutace genu PARK2

**Gen PARK2** je jedním z největších lidských genů (Anonymous 38) a jinak se označuje také jako **AR-JP** (dle Rektora *et al.*, 2003 jeho mutace způsobuje zejména autozomálně recesivně děděnou juvenilní formu PD s prvními příznaky kolem 40. roku věku). Vyskytuje se asi u 50 % rodinných forem PD a byl detekován také u 15 % případů sporadicky vznikajících PD se symptomy patrnými před 45. rokem věku (Bonnet *et Hergueta*, 2012). Gen PARK2 se nachází na q-rameni chromozomu 6 v pozici 26 (viz Obr. 12) a kóduje protein **parkin**, který za fyziologických podmínek hraje roli v procesech probíhajících v **ubikvitin-proteazomovém systému (UPS)**, a proto se také řadí mezi E3 ubikvitin ligasy. Tento systém odstraňuje poškozené, deformované nebo přebytečné bílkoviny. Ubikvitin označuje tyto proteiny signálem, jenž je následně detekován proteazomem, který je odbourává. Mimo jiné UPS reguluje dostupnost bílkovin, které se uplatňují při mnoha kritických dějích jako načasování buněčného dělení a růstu. Parkin také zřejmě napomáhá nastartování destrukce nefunkčních mitochondrií a udržuje ty aktivní. Mezi jeho další funkce by mohlo patřit potlačování nekontrolovatelného růstu a dělení buněk předcházející nádorovému bujení nebo regulování zásoby a uvolňování synaptických vezikul z neuronů. Bylo objeveno více než 200 mutací genu AR-JP, které jsou spojeny se vznikem PD a nejčastěji způsobují pokles aktivity parkinu. Některé z nich vedou ke vzniku

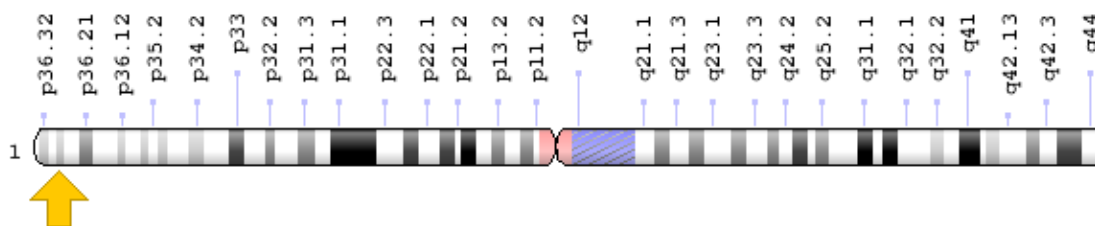
abnormálně malého a nefunkčního parkinu, který je odbouráván v buňkách. Další chyby jsou v podstatě inserce, delece či záměny nukleotidů v PARK2 genu, jejichž výsledkem je vadná verze proteinu nebo zabránění vzniku jakéhokoliv parkinu. Opět není mechanismus působení těchto mutací na vznik PD jasný. Zřejmě souvisí právě se ztrátou aktivity parkinu, která se může projevit v narušení činnosti UPS nebo synaptických vezikul (zejména těch, které ukládají DA). Tento pokles může mít vliv rovněž na odumírání dopaminergních neuronů v mozku, především protože právě mozek je místem nejčastějšího výskytu této bílkoviny. Úbytek nervových buněk může být podpořen též mitochondriální dysfunkcí v terminálních zakončeních jejich axonů (Anonymous 11).



**Obr. 12 – Lokalizace PARK2 genu na chromozomu 6** (převzato od: Anonymous 26, 8. 2. 2017).

#### 4.3.2.3 Mutace genu PARK7

**Gen PARK7** se nachází na p-rameni chromozomu 1 v pozici 36.23 (viz Obr. 13) a kóduje vznik proteinu **DJ-1**, který se vyskytuje v mnoha orgánech a tkáních včetně mozku. Žádná z jeho fyziologických funkcí není dodnes přesně objasněna. Předpokládá se, že se uplatňuje v ochraně mozkových buněk před oxidativním stresem a jako chaperonový protein napomáhá vzniku správné terciární struktury u nově vytvořených bílkovin a odbourávání těch poškozených, kdy spolu s ostatními chaperony přesunuje vybrané molekuly do proteazomu k degradaci. Dále by se mohl podílet na vzniku a zpracování RNA (Anonymous 35). Bylo objeveno nejméně 25 mutací genu PARK7, které jsou spjaty zejména s „mladistvou“ formou PD. Podstatou některých z nich je změna aminokyselinové sekvence nebo produkce příliš malého DJ-1, který je nestabilní a většinou nefunkční. Další typy mutací deletují tak velké úseky genu PARK7, že tím zabraňují vzniku jakéhokoliv aktivního DJ-1. Mutace zřejmě narušují aktivitu DJ-1 jako chaperonu, což vede k toxické tvorbě poškozených bílkovin popřípadě až k buněčné smrti. Další možností je oslabení schopnosti DJ-1 chránit buňky před oxidativním stresem, což může být nebezpečné zejména pro dopaminergní neurony, které jsou na něj velmi citlivé (Anonymous 10).



**Obr. 13 – Lokalizace PARK7 genu na chromozomu 1** (převzato od: Anonymous 27, 8. 2. 2017).

### 4.3.3 Projevy nemoci na úrovni organismu

Problémem je fakt, že ze začátku se u člověka vyskytují symptomy, které v zásadě PD nepřipomínají (zácpa, celková únava, bolesti svalů, nespavost, deprese, atd.) a provázejí i jiné nemoci. Až později se objevují některé z následujících obtíží s tím, že se jejich projevy mohou měnit v závislosti na léčbě a progresi onemocnění (Roth *et al.*, 1999).

#### 4.3.3.1 Omezenost hybnosti

Základem je **bradykineze**, která způsobuje, že se pacient hýbe pomaleji a je jen velmi omezeně schopen vykonávat činnosti, nad kterými dříve nepřemýšlel. Poruchy se týkají nejen pohybu samotného, ale také jeho zahájení (**akineze**) a rozsahu (**hypokineze**) (Růžička *et Roth*, 1998). U nemocného se projevuje nedostatečné kývání rukou při chůzi, špatně vstává ze židle nebo vykračuje vpřed. Mluví tlumeně a monotónně, pouze sporadicky mrká očními víčky a mimika obličeje je rovněž porušena (dle Rektora *et al.*, 2003 se jedná o tzv. maskovitou tvář). U některých postižených se objevuje tzv. *freezing* projevující se obtížemi s nenadálým přerušением chůze, kdy není možné opět zahájit pohyb a nemocný „strne“ na místě. Opět se zde pravděpodobně uplatňuje nedostatek DA, kdy pacienti s pozdějšími stadii PD mají problémy se stravováním, oblékáním, čištěním zubů či zavazáním bot (Roth *et al.*, 1999) (obecně činnostmi vyžadujícími praxi) a sami si stěžují na únavu, slabost a ztuhlost. Varovných příznaků si lze povšimnout také při psaní, protože čím déle postižený píše, tím menší jsou jeho písmena. Velikost písma se navrátí do normálu při přerušení a opětovném začátku (Bonnet *et Herqueta*, 2012). Míra rozsahu těchto symptomů nezávisí na svalové rigiditě (Roth *et al.*, 1999) a zároveň mohou začínat pouze na jedné polovině těla s tím, že se velmi špatně synchronizuje s tou druhou (Berger *et al.*, 2000).



### 4.3.3.2 Rigidita

Postižený pociťuje výrazné bolesti a křeče ve svalech již v časných stádiích vzniku nemoci (Růžička *et* Roth, 1998). Zřejmě nedostatek inhibiční aktivity DA v BG způsobuje, že části mozku zodpovědné za udržování svalového tonu nereagují adekvátně (Roth *et al.*, 1999). Výsledkem je **hypertonie** neboli zvýšení svalového napětí, které vede k tuhnutí svalu. Takto postižený sval klade nadměrný odpor vůči jakémukoliv pokusu o plynulý pohyb. Rigidita souvisí také s **fenomémem ozubeného kola**, který se projevuje záškuby při uvolňování svalů během pasivní fáze pohybu (Bonnet *et* Herqueta, 2012). Ačkoliv opět nejde o příznak specifický pouze pro PD, je často tím prvním, kterého si sami nemocní na sobě všímají (Roth *et al.*, 1999). V konečných stádiích rigidita postihuje zejména svaly ohýbající končetiny a torzo (Rektor *et al.*, 2003), proto je hlavní příčinou shrbeného postoje (Bonnet *et* Herqueta, 2012) a flexe rukou a nohou (Rektor *et al.*, 2003).

### 4.3.3.3 Třes (tremor)

Ne každý tremor nutně poukazuje na PD onemocnění (Roth *et al.*, 1999). Specifický PD třes je ten, který nepřestává ani v klidu, pozastavuje se ve spánku a zesiluje při vyčerpání a stresu (Růžička *et* Roth, 1998). Postihuje především končetiny (Roth *et al.*, 1999) nebo také bradu a rty s frekvencí 4-6 Hz (Berger *et al.*, 2000), začíná pouze na jedné polovině těla zpravidla od prstů ruky a je zaznamatelný zejména v situacích, kdy má pacient ruce položeny volně na kolenou či svěšeny podél trupu (Roth *et al.*, 1999). Tremor rukou neustávající ani při chůzi je jako jeden z mála popsanych symptomů charakteristický pro PD (Růžička *et* Roth, 1998). Naopak téměř nikdy nepostihuje hlavu či hlas (Berger *et al.*, 2000). Spolu s omezeností pohybu a rigiditou se řadí mezi tzv. **parkinsonskou triádu**, která vzniká jako primární projev úbytku dopaminergních nervových buněk v BG (Bonnet *et* Herqueta, 2012).

### 4.3.3.4 Posturální poruchy

Velmi nápadnými znaky PD jsou různá poškození postoje, chůze a udržování rovnováhy. Pacienti mívají ohnutá záda, pohybují se malými a šouravými kroky a díky tahům trupu dopředu či dozadu často při chůzi upadnou. Může se u nich objevit akinetický *freezing* (viz výše), po kterém nejsou schopni ihned pokračovat v pohybu a přešlapují na místě (Růžička *et* Roth, 1998). Nemocní mají problémy zejména s rychlejším otáčením těla a náhlými změnami směru chůze, které způsobují poškození rovnováhy, naopak schody pro ně nejsou až tak velkou překážkou (Roth *et al.*, 1999).

#### **4.3.3.5 Vegetativní poruchy**

V obličeji je patrná nadprodukce mazu a nedostatečná činnost mimických svalů (Růžička *et Roth*, 1998), díky které pacienti nemohou vyjadřovat své emoce a působí nepřítomným dojmem (Roth *et al.*, 1999). Celkově dochází k postižení trávicího ústrojí, kdy se u nemocných objevují zejména problémy s polykáním, poruchy trávení a zácpa. Zaznamenatelné je také nadměrné pocení a slinění (Růžička *et Roth*, 1998), nenadále poklesy krevního tlaku (Roth *et al.*, 1999) vedoucí především během změn pozice těla (Rektor *et al.*, 2003) až k omdlávání (Roth *et al.*, 1999), potíže s močením a sexuální dysfunkce (Růžička *et Roth*, 1998), která je způsobena pohybovými poruchami, zhoršováním třesu při vzrušení, užíváním léků nebo depresemi (Rektor *et al.*, 2003).

#### **4.3.3.6 Smyslové a senzitivní dysfunkce**

Zejména v raných stádiích PD jde o nespecifické příznaky, které se ale rozšiřují s progresí nemoci z důvodů reakcí organismu na léčbu (Rektor *et al.*, 2003). Pacienti pociťují bolesti kloubů a svalů, které jsou doprovodným jevem svalové ztuhlosti. Dále se u nich vyskytuje neadekvátní přecitlivělost na různé podněty, pocity mravenčení a brnění v těle či poruchy čichu (Růžička *et Roth*, 1998).

#### **4.3.3.7 Poruchy spánku**

Během přípravy ke spánku se postiženým často stává, že nejsou schopni dolehnout až úplně na polštář a hlava jim zůstává ve vzduchu pouze několik cm nad ním (Roth *et al.*, 1999). Problémy způsobuje už samotné usínání, protože nemocní často trpí depresemi nebo úzkostmi (Růžička *et Roth*, 1998). V důsledku braní léků také nemohou spát příliš dlouho a kvalitně. Dále je spánek často přerušován nemožností změnit pozici, neschopností přetočit se na druhý bok (Roth *et al.*, 1999), živými sny či křečemi a neovladatelnými pohyby zejména dolních končetin, které v konečném důsledku nutí osobu k pospávání během dne (Rektor *et al.*, 2003).

#### **4.3.3.8 Psychické problémy**

Jsou patrné již v raných stádiích PD, kdy nemocní trpí především různě závažnými depresemi a úzkostmi (Roth *et al.*, 2009) vznikajícími jako důsledek samotné choroby (Roth *et al.*, 1999). Cítí neadekvátní smutek, podceňují se, jsou celkově skleslí a mohou trpět až poruchami příjmu potravy (Roth *et al.*, 2009). Svě stavy často skrývají a popírají (Růžička *et Roth*, 1998). Naopak demence způsobující zmatenost, poruchy krátkodobé paměti nebo

špatné vyjadřování se objevuje pouze u menšího procenta nemocných (Roth *et al.*, 1999).

#### 4.3.4 Terapeutické postupy

Léčiva PD se všeobecně dělí do několika skupin: **působící na dopaminergní systém** (L-dopa jako prekurzor dopaminu, antagonisté dopaminergních receptorů nebo inhibitory MAO), **ovlivňující cholinergní systém** (inhibitory AChE, anticholinergika) a **působící na excitační AMK** (Rektor, 2009). **L-dopa** (levodopa, L-3,4-dihydroxyfenylalanin) je jako jedna z mála látek schopná přechodu z krevního oběhu do mozku, kde je působením dopa-dekarboxylasy přeměněna na dopamin (Roth *et al.*, 2009). Jako agonista dopaminergních receptorů D1 a D2 se při léčbě využívá nejčastěji. Pacient užívá účinnou látku spolu s inhibitory dekarboxylasy, díky kterým se lépe vstřebává v tenkém střevě (Rektor, 2009). Inhibitory zároveň prodlužují životnost L-dopy a brání jejímu předčasnému rozložení ve střevě (Rektorová, 2001). Zde dochází ke kompetici L-dopy s AMK o přenašeče (Rektor, 2009) a následně se účinná látka transportuje přes hematoencefalitickou bariéru až do CNS (Rektorová, 2001). Negativní účinek téměř není pozorován, u nižšího procenta nemocných se objevuje snížení krevního tlaku nebo nevolnost (Rektor, 2009) v důsledku přítomnosti nezpracované rozložené L-dopy (Rektorová, 2001). Působí zejména na základní problémy způsobené PD (parkinsonskou triádu nebo zpomalenost) (Roth *et al.*, 2009). **Antagonisté dopaminergních receptorů** jsou sice méně účinné než L-dopa, ale prodlužují pacientovo období téměř bez příznaků a pozitivně ovlivňují jejich závažnost. **Rasagilin**, lék z kategorie inhibitorů MAO-B, omezuje poruchy chůze a má poměrně málo vedlejších účinků. **Anticholinergika** jsou určena pouze nemocným, jejichž organismus nereaguje správně na podávanou dopaminergní terapii. Jejich působení spočívá v kontrole nerovnováhy mezi přítomným acetylcholinem a deficitním dopaminem (Rektor, 2009).

## 4.4 AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA

Toto neurodegenerativní onemocnění je charakterizováno pomalou, ale nezastavitelnou degenerací  $\alpha$ -motorových neuronů v předních rozích hřbetní míchy a mozkového kmene (tzv. dolní motorové nervové buňky) a neuronů v mozkové kůře (tzv. horní motorové nervové buňky). Díky tomu, že se tyto neurony účastní komunikace ve stále omezenější míře, vzniká u pacientů trvale progredující únava a zejména útlum dolních neuronů způsobuje úbytek činnosti kosterních svalů. Nedochozí však k poškození intelektu, takže se nemocní nemohou pohybovat, ale jsou tento stav nuceni přijímat až do smrti (nastává přibližně po 5 letech od projevu prvních příznaků) (Purves *et al.*, 2008). Přibližně 10 % případů tvoří **familiární forma** děděná dominantně, zbylých 90 % vzniká **sporadicky** (Boillée *et al.*, 2006).

### 4.4.1 Buněčné a biochemické změny

Podstata vzniku sporadické i genetické formy je prakticky stejná, protože obě napadají stejné skupiny neuronů a také se shodně projevují. Způsobují progresivní svalovou slabost, atrofii a křeče. V poslední fázi dochází k přerušení nervového spojení, které má na starosti činnost dýchacích svalů a bránice, takže nemocní ve většině případů zemřou na udušení. Selektivní zranitelnost motorových neuronů je pravděpodobně výsledkem kombinace několika mechanismů jako špatné složení proteinů, dysfunkce mitochondrií, oxidativní poškození, vadný axonální transport, excitotoxicita a záněty. Poruchy motorových neuronů jsou podpořeny činností buněk sousedících s neurony, které spouští zánětlivé procesy, jež urychlují progresi onemocnění (Boillée *et al.*, 2006).

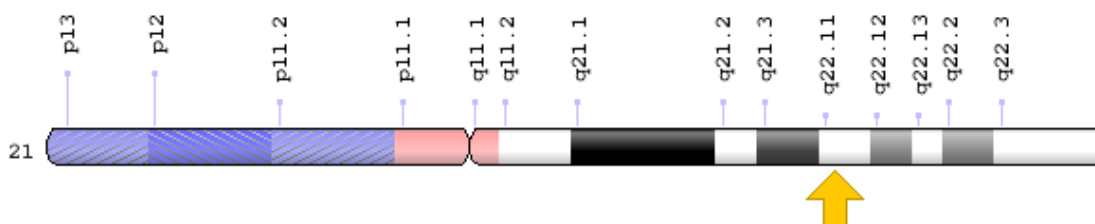
V první fázi ALS je podstatné poškození **motorových neuronů**, kdy projevu prvních příznaků předchází narušení synapsí motorových axonů se svaly. Během tohoto procesu se uplatňuje přítomnost **mutantní formy SOD1** (viz níže), která agreguje a narušuje buněčné mechanismy (zejména mitochondrie). Její činnost je amplifikována podpůrnými buňkami (především mikroglie), které začínající poškození rozšiřují a urychlují progresi. Během symptomatické fáze ALS jsou velmi intenzivně aktivovány astrocyty a mikroglie, které nadále „podporují“ postup nemoci. V kombinaci s přítomnou defektní formou SOD1 jejich stimulace způsobuje úbytek určitého typu Glu transportéru, čímž dochází k omezení rychlého obnovování synaptického Glu a ke vzniku excitotoxické odpovědi, jež zahrnuje nadměrné uvolnění  $Ca^{2+}$  iontů během opakované aktivace Glu receptorů. Činnost mutantní SOD1 v mikroglii a astrocytech může způsobovat zvýšené uvolňování toxických faktorů jako NO. Právě tyto toxické sloučeniny mají za následek poškození motorových neuronů.

V poslední fázi již nemocný trpí úplnou paralýzou v důsledku denervace (Boillée *et al.*, 2006).

#### 4.4.2 Genetická forma

##### 4.4.2.1 Mutace genu pro SOD1

Tento gen se nachází na q-rameni 21. chromozomu v pozici 22.11 (viz Obr. 14). Kóduje vznik enzymu **superoxid dismutasy (SOD)**, který je v buňkách organismu velmi běžný. SOD po vazbě na molekuly mědi a zinku odstraňuje toxické nabitě molekuly kyslíku (superoxidové radikály). Tyto radikály jsou sice vedlejším produktem procesů probíhajících ve zdravých buňkách, ale musí být pravidelně odstraňovány, aby nedocházelo k poškození buněk (Anonymous 42). Bylo objeveno více než 200 mutací genu kódujícího SOD1, které souvisí se vznikem amyotrofické laterální sklerózy (ALS). Většina z nich se podílí na záměnách jedné AMK v sekvenci pro SOD. U mutace, která způsobuje výměnu Ala za Val v pozici 5 (Ala5Val), se předpokládá, že život takto postižených pacientů bude kratší, než existence jedinců, kteří trpí ALS způsobenou jinou chybou. Dodnes není odhaleno, proč jsou neurony citlivé na mutace SOD1 genu. (Anonymous 42).

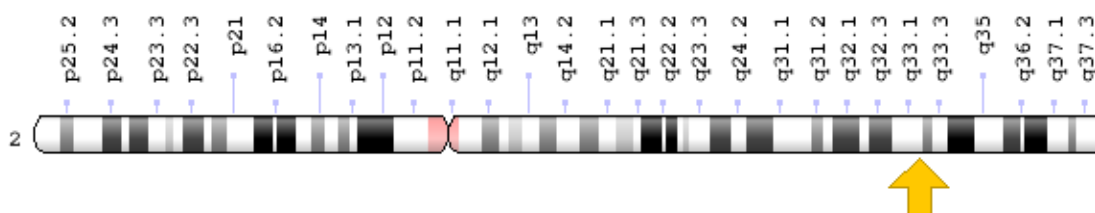


**Obr. 14 – Lokalizace genu pro SOD1 na chromozomu 21** (převzato od: Anonymous 29, 8. 2. 2017).

##### 4.4.2.2 Mutace ALS2 genu

Tyto mutace způsobují vznik vzácnější juvenilní formy děděné autozomálně recesivně. Tento gen, který se nachází q-rameni chromozomu 2 v pozici 33.1 (viz Obr. 15), kóduje vznik proteinu **alsinu** (Purves *et al.*, 2008), který je produkován v mnoha tkáních, zejména pak v motorových neuronech mozku. Alsin aktivuje **GTPasu**, která přeměňuje GTP na GDP a hraje důležitou roli při buněčném dělení, diferenciaci a apoptóze. Při stimulaci GTPasy alsinem se tento enzym účastní správného umístění proteinů a tuků tvořících cytoplasmatickou membránu, transportu molekul dovnitř buňky při endocytóze a vývoje axonů a dendritů (Anonymous 1). Byly objeveny 3 mutace tohoto genu související se

vznikem ALS. Dvě z nich deletují nukleotidy, třetí zaměňuje jeden nukleotid za nesprávný. Výsledkem je nestabilní alsin, který je buňkami odbouráván, popř. neplní svou funkci. Zatím nebyl vědecky prokázáno, jakým způsobem úbytek alsinu způsobuje juvenilní ALS. Zřejmě dochází k narušení pohybu molekul v rámci buněk nebo poškození vývoje dendritů a axonů, které jsou zejména u motorových neuronů velmi dlouhé a tím pádem i náchylné vůči změnám ve vývinu buněk. Výsledkem je pokles činnosti těchto nervových buněk a eventuálně jejich smrt, která vede k projevu příznaků juvenilní ALS (Anonymous 8).



**Obr. 15 – Lokalizace ALS2 genu na chromozomu 2** (převzato od: Anonymous 18, 1. 2. 2017).

#### 4.4.3 Projevy nemoci na úrovni organismu

V počátečních fázích nemoci mohou být příznaky natolik jemné, že nemusí být zaznamenány a už vůbec ne spojeny s ALS. Později se však rozvinou v očividnou **slabost** a patrnou **atrofii**. Nemocní začínají být nemotorní, přestávají zvládat běžné aktivity včetně chůze a mají problém s udržením vzpřímeného postoje a hlavy. Pociťují slabost v chodidlech, kotnících, pažích a rukou, kdy se postupně přidávají křeče a záškuby v pažích a ramenou (postižen bývá také jazyk). Trápí je bolest, únava, nadměrné slinění a tvorba hlenu. Nedokáží se vyjadřovat srozumitelně a v pozdních fázích mívají obtíže s dýcháním a polykáním (McIntosh, 2016). Pokud dochází k hypoventilaci nebo snížení vitální kapacity plic pod 50 %, pravděpodobně nastupuje terminální fáze onemocnění (Mitchell *et* Borasio, 2007). ALS způsobuje také psychologické změny jako nekontrolovatelné výbuchy smíchu a pláče (McIntosh, 2016). V pozdních fázích může docházet k rozvoji křečí ohybačů, které vznikají v důsledku nadměrné aktivace flexorových oblouků ve spastických končetinách. Pouze u některých nemocných je pozorována dysfunkce močového měchýře nebo smyslové poruchy (Wijesekera *et* Leigh, 2009).

#### 4.4.4 Terapeutické postupy

V podstatě neexistuje téměř žádný lék, který by byl schopen kvalitně ovlivnit pacientův život k lepšímu. V současné době se využívá pouze **riluzol**, který jako antagonist Glu nemocným prodlouží existenci o 2-3 měsíce. (Vlčková, 2016). Jeho efekt spočívá v tlumení uvolnění Glu z presynaptického zakončení neuronu. Vhodné je spíše tlumení jednotlivých příznaků – zácpy, deprese, dušnosti, nadměrného slinění (Ambler, 2006).

## 4.5 ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Roztroušená skleróza (RS) se svou povahou řadí mezi demyelinizační zánětlivé chronické a autoimunitní choroby postihující zejména bílou hmotu mozkovou v CNS. První příznaky se objevují většinou mezi 20-40. rokem věku (Vaněčková *et Seidl*, 2010). Zároveň se jedná o nejrozšířenější příčinu trvalé invalidity u mladších pacientů postihující **častěji ženy než muže** (Havrdová *et al.*, 2015). Dochází ke vzniku zánětlivých lézí v oblasti mozku a hřbetní míchy, které ničí myelinovou pochvu chránící nervové výběžky a postupně také k poškození samotných neuronů. RS se dělí na 4 formy (Anonymous 32).

Nejčastěji se vyskytující **relabující-remitentní formou** trpí až 80 % všech pacientů s RS. Střídají se u nich období s klinickými ataky nemoci a fáze remise bez projevu příznaků. Během přibližně 10 let tento stav přejde v tzv. **sekundárně progresivní verzi**, která již nevykazuje přítomnost „klidového období“, ale naopak se symptomy začínají zhoršovat (Anonymous 32). Snižuje se přítomnost zánětů, naopak CNS dále degeneruje (Havrdová, 2009). **Primárně progresivní forma** s nástupem až okolo 40. roku života postihuje okolo 10-20 % nemocných, což z ní činí druhou nejrozšířenější verzi RS. Pacienty charakterizuje konstantní přítomnost příznaků bez obou výše zmíněných období, které se časem prohlubují. **Relabující-progredující verze** je nejméně prozkoumaná a také nejvzácnější. Má průběh podobný primárně progresivní formě s tím, že takto postižení lidé občas pociťují ataky či závažnější symptomy (Anonymous 32).

### 4.5.1 Buněčné a biochemické změny

RS je řazena mezi autoimunitní onemocnění, což v tomto případě znamená, že lymfocyty považují molekuly na povrchu buněk v CNS za patogenní. Nejnebezpečnější vnější faktory přispívající ke vzniku RS jsou 3. Přítomnost **viru Epstein-Barrové (EBV)** může způsobovat křížovou reakci protilátek proti nervovým buňkám v CNS, protože determinanty na povrchu EBV jsou imunitnímu systému prezentovány podobně jako ty u myelinu. Nadměrnou produkcí protilátek a aktivací T-lymfocytů se virus v těle stává trvale reaktivním a může přežívat v mozkových paměťových B-lymfocytech. Další nebezpečí představuje **nedostatek vitamínu D**, který se všeobecně podílí na regulaci nadměrného vybuzení IS. Bylo prokázáno také riziko u **kuřáků**, kteří jsou daleko náchylnější k infekcím či rychlejšímu postupu onemocnění (Havrdová *et al.*, 2015).

V návaznosti na křížovou reakci v přítomnosti EBV může tedy docházet k tomu, že během konečné degradace bílkovin myelinu v mízních uzlinách se nadměrně pomnoží



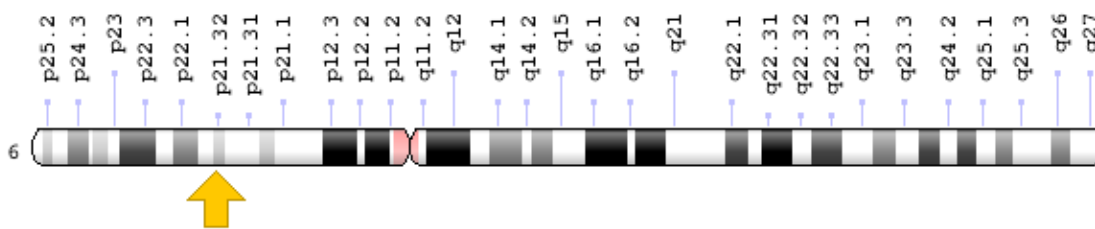
leukocyty reagující na jejich antigeny a zamíří do CNS. Zde produkují cytokiny, které navyšují počet adhezivních molekul endotelových buněk u hematoencefalitické bariéry a následně se na ně navazují. Pomocí enzymů pak vstupují do samotné tkáně, hledají myelinové antigeny, jež vyvolaly jejich aktivaci a zakládají zánětlivá ložiska. Léze jsou příčinou **odumírání myelinové pochvy** a celých nervových vláken a jejich pozice určuje míru a projevy onemocnění. Relabující-remitentní forma je způsobena reakcí NS na změny – iontové kanály, které se běžně nachází v Ranvierových zářezech, umístí podél nervového vlákna a díky tomu může nastat období remise. Zánět se však nadále šíří díky neadekvátní aktivitě makrofágů, jejichž produkty na okrajích lézí dále narušují komunikaci neuronů. CNS je tedy poškozován 2 mechanismy – **přítomností zánětlivých ložisek a toxických volných radikálů** či **cytokinů** produkovaných buňkami IS. Dochází k systémové atrofii a narušení synapsí, což vede mj. k depresím, únavě či omezení hybnosti (Havrdová *et al.*, 2015).

#### 4.5.2 Genetická forma

Přesná příčina vzniku RS není dosud známa. Předpokládá se, že z důvodu mutací v genech HLA-DRB1 a IL-7R, které jsou zapojeny v procesech IS, dochází ke vzniku autoimunitní povahy nemoci (Anonymous 7).

##### 4.5.2.1 Mutace HLA-DRB1 genu

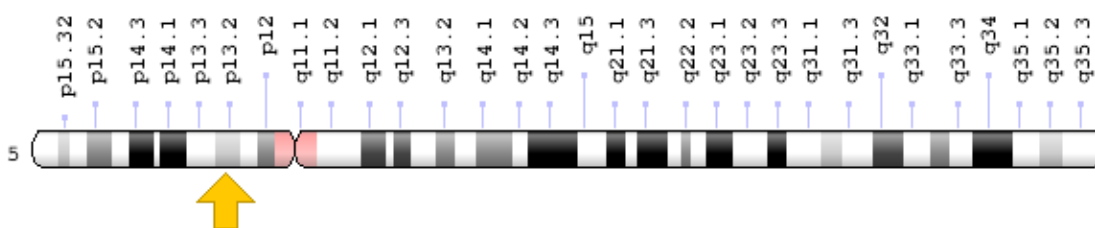
Tyto změny jsou považovány za největší riziko spojené s progresí RS. **HLA-DRB1 gen** patří do skupiny genů nazvané jako **HLA komplex** (lidská verze **MHC komplexu**), který napomáhá IS rozeznávat tělu vlastní proteiny od bílkovin vytvořených cizími parazity (bakterie či viry). Náleží do MHC II. třídy, které jsou zodpovědné za tvorbu proteinů vyskytujících se na okraji určitých imunitních buněk. Po navázání těchto bílkovin na peptidy na povrchu buněk se MHC II. třídy starají o prezentaci těchto proteinových fragmentů IS, který je následně může chybně rozpoznat jako cizorodé. HLA-DRB1 gen leží na p-rameni chromozomu 6 v pozici 21.32 (viz Obr. 16) a kóduje vznik **β-řetězce**, proteinové domény, která se následně navazuje na **α-řetězec** produkovaný genem **HLA-DRA**. Spolu tvoří **heterodimer HLA-DR**, jenž se podílí na zviditelnění cizích peptidů IS a napomáhá spuštění imunitní reakce (Anonymous 15).



**Obr. 16 – Lokalizace HLA-DRB1 genu na chromozomu 6** (převzato od: Anonymous 21, 4. 3. 2017).

#### 4.5.2.2 Mutace IL7R genu

Gen **IL7R** se nachází na p-rameni chromozomu 5 v pozici 13.2 (viz Obr. 17) a kóduje vznik domén **interleukin 7** a **TSLP receptorů**. Oba jsou zakotveny do cytoplazmatické membrány imunitních buněk a stimulují signální dráhy vedoucí k jejich růstu, proliferaci a přežití. **Receptor IL-7** se nachází na povrchu B- a T-lymfocytů a interaguje s **cytokinem IL-7**, který reguluje aktivitu IS. Mutace IL7R genu zaměňují v sekvenci pro  $\alpha$ -řetězec IL-7 receptoru Thr za Ile v pozici 244 (Thr244Ile). Receptor obsahující takto pozměněný  $\alpha$ -řetězec se nachází uvnitř imunitních buněk a právě tato změna bývá spojována se vznikem RS. **TSLP** mimo B- a T-buněk figuruje ještě na vnější straně monocytů a dendritických buněk, které jsou zodpovědné za rozpoznání cizích molekul a obranu organismu proti infekcím a onemocněním. Vazbou **cytokinu TSLP** dochází k indukci signálů, které podporují proliferaci a zrání buněk IS. Není jasné, zda je TSLP receptor ovlivněn defektními změnami během RS (Anonymous 30).



**Obr. 17 – Lokalizace IL7R genu na chromozomu 5** (převzato od: Anonymous 23, 4. 3. 2017).

### 4.5.3 Projevy nemoci na úrovni organismu

Jedním z prvních příznaků, které se u pacienta objeví bez předchozího zaznamenání jakéhokoliv jiného problému, je **optická neuritida**. Jedná se o poškození zrakového nervu projevující se rozostřeným viděním, úplným výpadkem zraku nebo obtížným rozeznáváním barev. Opět zde figuruje nedostatek myelinu obalujícího výběžky optického nervu, který znemožňuje dostatečně dynamický přenos signálu a způsobuje poničení sítnice. Během **senzitivních poruch** je nemocný přecitlivělý (**hyperestezie**) či naopak reaguje málo nebo vůbec (**hypestezie**) na nejrůznější podněty, kdy tyto jevy nejsou omezeny pouze na malou oblast na těle. **Poškození mozečku** vede k omezení pacientových schopností zvládat rutinní činnosti (oblékání, mytí, atd.) a projevuje se také úbytkem koordinace pohybů, které mají za následek typicky např. poruchy řeči, špatnou orientaci v prostoru nebo časté pády. RS bývá doprovázena také nespecifickými symptomy zejména psychického typu – deprese se sklony k sebevraždě, úzkost, únava či poruchy vnímání (Havrdová *et al.*, 2015).

Pro pozdější stadia je typická **spastická paraparéza nohou** patřící do kategorie **motorických poruch**. Pacienti mají potíže s chůzí, které mohou v konečných stádiích RS přejít až v úplnou invaliditu. Dále jsou ohroženi **sfinkterovými poruchami**, jež jsou všeobecně spojovány s močením a defekací. Během RS dochází k inkontinenci moči i stolice, zácpě, erektilním poruchám a také chronickým zánětům močového měchýře vlivem neadekvátního vnímání jeho naplnění vedoucího k bakteriálním infekcím nevyloučené moči, které mohou způsobit až ledvinové selhání. Poruchy **mozkového kmene a jader neuronů** mají vliv na vidění, polykání, mluvení nebo projevy emocí (Havrdová *et al.*, 2015).

### 4.5.4 Terapeutické postupy

Je známo několik desítek možných léků, které by měly být schopny alespoň zkvalitnit život lidem, kteří RS onemocní. Níže je uvedeno pouze několik z nich. **Fampridin** podporuje schopnost chůze blokováním kaliových kanálů. **Kanabinoid** snižuje svalové napětí. **Teriflunomid** inhibuje nadměrnou aktivitu T-lymfocytů omezováním syntézy pyrimidinů. **Alemtuzomab** se chová jako protilátka, která působí proti znaku CD52 zralých bílých krvinek, čímž vzniká jejich úbytek (Dufek, 2014).

## 4.6 DALŠÍ NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ

### 4.6.1 Demence s Lewyho tělísky

Jedná se o nejdůležitější průvodní znak difúzní nemoci s Lewyho tělísky a historicky byla považována za poměrně vzácnou. V době, kdy je medicína na velmi pokročilé úrovni, se tato choroba posunula na pozici druhé nejčastější příčiny demencí s neurodegenerativním přesahem po AD, ale na rozdíl od AD se u ní vyskytuje daleko hlubší nedostatek cholinu. Postihuje zejména osoby v pokročilém věku (75-80 let) (Jirák *et al.*, 2013), a protože je tato nemoc často zaměňována za AD, je obtížné ji odhalit (správná diagnostika se „podaří“ zhruba u 4 % pacientů) (Vergouw *et al.*, 2017). Nemoc s Lewyho tělísky je způsobena patologickými změnami  $\alpha$ -synukleinu, který se hromadí a vytváří uvnitř neuronů kulovitá tělíška. Tato uskupení obsahují synuklein pokrytý ubikvitinem s navázáním na abnormálně fosforylované proteiny neurofilament. Dochází k degeneraci SN, mozkového kmene, ztrátám šedé hmoty mozkové kůry a postižení hypotalamu. Od AD a PD se odlišuje zejména projevy nemocného – fluktuace vědomí a pozornosti, výskytem halucinací a poruchami REM spánku (Jirák *et al.*, 2013).

### 4.6.2 Frontotemporální demence

Frontotemporální demence je jedním z nejčastějších postižení obdobného druhu u osob mladších 65 let. Při jejím vzniku se vyskytuje ohnisková atrofie a úbytek nervových buněk v čelním a spánkovém laloku mozku. U poloviny nemocných se vyskytují ubikvitin-pozitivní nebo  $\tau$ -pozitivní plaka (Cardarelli *et al.*, 2010). Vznikají v důsledku reakce pozměněných proteinů s metabolickými drahami nervových buněk, které jsou tímto přinuceny nastartovat apoptózu (Jirák *et al.*, 2013). Tyto inkluze jsou také spojeny s genetickými mutacemi 2 genů na chromozomu 17 a 1 genu na chromozomech 3 a 9 (Cardarelli *et al.*, 2010). Dělí se na **demenci frontálního typu** (typický je egocentrismus a ztráta empatie), **sémantickou demenci** (porucha rozeznávání věcí denní potřeby a porozumění významu slov) a **primární progresivní afázii** (postižení vyjadřovacích schopností a psaní) (Jirák *et al.*, 2013). Od AD se odlišuje relativně zachovanou pamětí (Cardarelli *et al.*, 2010).

## 5 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývala shrnutím literárních poznatků v oblasti neurodegenerativních chorob (Alzheimerova, Parkinsonova, Huntingtonova, amyotrofická laterální skleróza a roztroušená skleróza). Jejím hlavním zájmem byly oblasti základu nervové soustavy s důrazem na funkci a komunikaci neuronů a části poškozené při těchto onemocněních.

Dále byla rozvedena molekulární podstata fungování těchto nemocí z hlediska sporadického vzniku i genetických predispozic. Součástí se také stala kapitola o příznacích, které na sobě pociťují sami pacienti a fungování léčiv, které jsou v současné době používány ke zmírnění příznaků všech výše zmíněných a rozvedených postižení.

## 6 POUŽITÁ LITERATURA

- Ambler, Z. (2001). *Neurologie pro studenty lékařské fakulty*. Praha: Karolinum.
- Ambler, Z. (2006). Amyotrofická laterální skleróza. *Neurologie pro praxi*, 1, pp. 9-12.
- Anonymous 1: ALS2 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ALS2#>, navštíveno 19. 2. 2017.
- Anonymous 2: Alzheimer's disease. Dostupné online na: <http://www.brainfacts.org/Diseases-Disorders/Diseases-A-to-Z-from-NINDS/Alzheimer-s-Disease>, navštíveno 24. 1. 2017.
- Anonymous 3: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Dostupné online na: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-ALS-Fact-Sheet>, navštíveno 6. 2. 2017.
- Anonymous 4: APOE gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE#>, navštíveno 1. 2. 2017.
- Anonymous 5: APP gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APP>, navštíveno 31. 1. 2017.
- Anonymous 6: Diseases. Dostupné online na: <http://genetics.thetech.org/ask-a-geneticist/risk-huntingtons-disease-hd>, navštíveno 3. 2. 2017.
- Anonymous 7: Genetic changes in multiple sclerosis. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-sclerosis#genes>, navštíveno 4. 3. 2017.
- Anonymous 8: Health conditions related to genetic changes of ALS2 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ALS2#conditions>, navštíveno 19. 2. 2017.
- Anonymous 9: Health conditions related to genetic changes of APP gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APP#conditions>, navštíveno 31. 1. 2017.
- Anonymous 10: Health conditions related to genetic changes of PARK7 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PARK7#conditions>, navštíveno 8. 2. 2017.
- Anonymous 11: Health conditions related to genetic changes of PRKN gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PRKN#conditions>, navštíveno 8. 2. 2017.
- Anonymous 12: Health conditions related to genetic changes of PSEN1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSEN1#conditions>, navštíveno 31. 1. 2017.

- Anonymous 13: Health conditions related to genetic changes of SNCA gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SNCA#conditions>, navštíveno 8. 2. 2017.
- Anonymous 14: Health conditions related to genetic changes of SOD1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SOD1#conditions>, navštíveno 19. 2. 2017.
- Anonymous 15: HLA-DRB1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HLA-DRB1#>, navštíveno 4. 3. 2017.
- Anonymous 16: Huntington disease. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/huntington-disease#>, navštíveno 3. 2. 2017.
- Anonymous 17: Choroby repeatové. Dostupné online na: [http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term\\_detail&categId=6&cname=Genetika&termId=1389](http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=6&cname=Genetika&termId=1389), navštíveno 7. 2. 2017.
- Anonymous 18: Chromosomal location of ALS2 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ALS2#location>, navštíveno 1. 2. 2017.
- Anonymous 19: Chromosomal location of APOE gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE#location>, navštíveno 1. 2. 2017.
- Anonymous 20: Chromosomal location of APP gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APP#location>, navštíveno 31. 1. 2017.
- Anonymous 21: Chromosomal location of HLA-DRB1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HLA-DRB1#location>, navštíveno 4. 3. 2017.
- Anonymous 22: Chromosomal location of HTT gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HTT#location>, navštíveno 3. 2. 2017.
- Anonymous 23: Chromosomal location of IL7R gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL7R#location>, navštíveno 4. 3. 2017.
- Anonymous 24: Chromosomal location of PSEN1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSEN1#location>, navštíveno 31. 1. 2017.
- Anonymous 25: Chromosomal location of PSEN2 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSEN2#location>, navštíveno 31. 1. 2017.
- Anonymous 26: Chromosomal location of PARK2 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PRKN#location>, navštíveno 8. 2. 2017.

- Anonymous 27: Chromosomal location of PARK7 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PARK7#location>, navštíveno 8. 2. 2017.
- Anonymous 28: Chromozomal location of SNCA gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SNCA#location>, navštíveno 1. 2. 2017.
- Anonymous 29: Chromosomal location of SOD1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SOD1#location>, navštíveno 8. 2. 2017.
- Anonymous 30: IL7R gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL7R#>, navštíveno 4. 3. 2017.
- Anonymous 31: Lobes of the brain. Dostupné online na: <http://www.qbi.uq.edu.au/the-brain/anatomy/brain-lobes>, navštíveno 4. 2. 2017.
- Anonymous 32: Multiple sclerosis. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-sclerosis#>, navštíveno 4. 3. 2017.
- Anonymous 33: Neurotransmitery. Dostupné online na: <http://www.cnsonline.cz/?p=906>, navštíveno 25. 1. 2017.
- Anonymous 34: Odborné stránky o neurodegenerativních onemocněních. Pracovní skupina pro diagnostiku a studium neurodegenerativních onemocnění. Dostupné online na: <http://www.neurodegenerace.cz/odbor.htm>, navštíveno 26. 1. 2017.
- Anonymous 35: PARK7 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PARK7#>, navštíveno 8. 2. 2017.
- Anonymous 36: Parkinsonova choroba. Dostupné online na: <http://www.parkinsonova-choroba.cz/>, navštíveno 7. 2. 2017.
- Anonymous 37: Parkinson's Disease: Hope Through Research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Dostupné online na: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Parkinsons-Disease-Hope-Through-Research>, navštíveno 7. 2. 2017.
- Anonymous 38: PRKN gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PRKN#>, navštíveno 8. 2. 2017.
- Anonymous 39: PSEN1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSEN1#>, navštíveno 31. 1. 2017.
- Anonymous 40: PSEN2 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSEN2#>, navštíveno 31. 1. 2017.
- Anonymous 41: SNCA gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SNCA#>, navštíveno 8. 2. 2017.



- Anonymous 42: SOD1 gene. U.S. National library of medicine. Dostupné online na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SOD1#>, navštíveno 19. 2. 2017.
- Bates, G. P. (2005). History of genetic disease: the molecular genetics of Huntington disease – a history. *Nature Review Genetics*, 6, pp. 766-73.
- Berger, J., Kalita, Z., Ulč, I. (2000). *Parkinsonova choroba*. Praha: Maxdorf.
- Blennow, K., de Leon, M., Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368, pp. 387-403.
- Boillée, S., Velde, Ch. V., Cleveland, D. W. (2006). ALS: A Disease of Motor Neurons and Their Nonneuronal Neighbors. *Neuron*, 51, pp. 39-59.
- Bonnet, A.-M., Hergueta, T. (2012). *Parkinsonova choroba: rady pro blízké nemocných*. Praha: Portál.
- Bragdon, A. D., Gamon, D. (2009). *Nedovolte mozku stárnout*. Praha: Portál.
- Cardarelli, R., Kertesz, A., Knebl, J. A. (2010). Frontotemporal Dementia: A Review for Primary Care Physicians. *American Family Physician*, 11, pp. 1372-1377.
- Dillen, K., Annaert, W. (2006). A Two Decade Contribution of Molecular Cell Biology to the Centennial of Alzheimer's Disease: Are We Progressing Toward Therapy?. *ScienceDirect*, 254, pp. 215-300.
- Dufek, M. (2014). Léčba roztroušené sklerózy v České republice – možnosti a realita. *Neurologie pro praxi*, 1, pp. 31-35.
- Dullin, F., Léveillé, F., Ortega, J. B., Mormon, J-P., Buisson, A., Callebaut, I., Colloc'h, N. (2008). p3 peptide, a truncated form of A $\beta$  devoid of synaptotoxic effect, does not assemble into soluble oligomers. *ScienceDirect*, 13, pp. 1865–1870.
- Dvir, H., Silman, I., Harel, M., Rosenberry, T. L., Sussman, J. L. (2010). Acetylcholinesterase: From 3D Structure to Function. *ScienceDirect*, 1-3, pp. 10-22.
- Greengard, P. (2001). The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science*, 294, pp. 1024-1030.
- Greenstein, B., Greenstein, A. (2000). *Color Atlas of Neuroscience: Neuroanatomy and Neurophysiology*. Thieme.
- Han, I., You, Y., Kordower, J. H., Brady, S. T., Morfini, G. A. (2010). Differential vulnerability of neurons in Huntington's disease: The role of cell type-specific features. *Journal of Neurochemistry*, 113, pp. 1073-1091.
- Havrdová, E., Suchá, L., Pyciaková, L., Černý, P., Blahová Dušánková, J., Malinová, R., Vlková, B. (2015). *Roztroušená skleróza v praxi*. Praha: Galén.
- Hojati, Z. (2017). Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis. In: *Multiple sclerosis: Bench to Bedside* (2017), pp. 65-90, Springer International Publishing

Switzerland.

- Iansek, R., Morris, M. E., Abruzzese, G., Adair, B., Aragon, A., Berardelli, A., Bilney, B., Brooks, D. J., Campagna, E., Corben, L. A., Danoudis, M., Delatycki, M. B., Dirnberger, G., Graham, H. K., Hampson, R., Janahshahi, M., Joubert, L., Kings, J., Lord, S., Lozano, A. M., McConvey, V., McDonald, R., McGinley, J. L., Methawasin, K., Milne, S., Olver, J., Pavese, N., Pearce, A., Playford, E. D., Rawicki, B., Rinehart, N., Rochester, L., Stanley-Cary, Ch., Suppa, A., Tan, L. C. S., Tan, S. B., Theodoros, D., Thomason, P., Tierney, T. S., Volpe, D., Williams, A. F., Williams, D. R., Williams, G. (2013). *Rehabilitation in Movement Disorders*. Cambridge University Press.
- Imarisio, S., Carmichael, J., Korolchuk, V., Chen, Ch.-W., Saiki, S., Rose, C., Krishna, G., Davies, J. E., Ttofi, E., Underwood, B. R., Rubinsztein, D. C. (2008). Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies. *Biochemical Journal*, 2, pp. 191-209.
- Jiráček, R., Bartoš, A., Lattová, Z., Franková, V., Líněk, V., Konrád, J., Matěj, R., Koukolík, F., Pavlovský, P., Kozelek, P., Tošnerová, T., Kučerová, H. & Žuchová, S. (2013). *Gerontopsychiatrie*. Praha: Galén.
- Jiráček, R., Koukolík, F. (2004). *Dementia: neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Praha: Galén.
- Kent, A. (2004). Huntington's disease. *Nursing Standard*, 18, pp. 45-51.
- Klempíř, J., Roth, J. (2015). Terapeutické možnosti poruch hybnosti u Huntingtonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 4, pp. 209-214.
- Langmeier, M., Kittnar, O., Marešová, D., Pokorný, J. (2009). *Základy lékařské fyziologie*. Praha: Grada Publishing.
- Liu, Ch-Ch., Kanekiyo, T., Xu, H., Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 2, pp. 106-118.
- Lloyd, K. G. (1980). The neuropathology of GABA neurons in extrapyramidal disorders. *Journal of Neural Transmission*, 16, pp. 217-227.
- Mahley, R. W., Rall Jr., S. C. (2000). Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1, pp. 507-537.
- Matthews, KL., Chen, CP., Esiri, MM, Keene, J., Minger, SL., Francis, PT. (2002). Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biol Psychiatry*, 5, pp. 407-416.
- McIntosh, A. M., Bennett, C., Dickson, D., Anestis, S. F., Watts, D. P., Webster, T. H., Fontenot, M. B., Bradley, B. J. (2012). The Apolipoprotein E (APOE) Gene Appears Functionally Monomorphic in Chimpanzees (*Pan troglodytes*). *PLoS One*, 10.
- McIntosh, J. (2016). ALS: Causes, Symptoms and Treatments. *Medical News Today*.

- Mitchell, J. D., Borasio, G. D. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 369, pp. 2031-2041.
- Newman, T. (2016). Central Nervous System: Structure, Functions and Diseases. *Medical News Today*.
- Pidrman, V. (2003). Demence – její klinika a praxe. *Česká geriatrická revue*, 2.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., *et al.* (2001). *Neuroscience*. Sinauer Associates, Inc.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A-S., McNamara, J. O., White, L. E. (2008). *Neuroscience*. Sinauer Associates, Inc.
- Rea, P. (2015). *Essential Clinically Applied Anatomy of the Peripheral Nervous System in the Limbs*. Elsevier Inc.
- Regnault, M. (2011). *Alzheimerova choroba: Průvodce pro blízké nemocných*. Praha: Portál.
- Rektor, I. (2009). Léčba Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 6, pp. 340-346.
- Rektorová, I. (2009). Neurodegenerativní demence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2, pp. 97-109.
- Rektorová, I. (2001). Terapie idiopatické Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 1.
- Rektor, I., Rektorová, I., Bareš, M., Ehler, E., Kaňovský, P., Kubová, D., Pulkrábek, J. (2003). *Centrální poruchy hybnosti v praxi*. Praha: Triton.
- Ressner, P. (2004). Alzheimerova choroba – diagnostika a léčba. *Neurologie pro praxi*, 1, pp. 11-16.
- Rikani, A. A., Choudhry, Z., Choudhry, A. M., S., M. B. B., Rizvi, N., Ikram, H., Mobassarrah, N. J., Tuli, S. (2014). The mechanism of degeneration of striatal neuronal subtypes in Huntington disease. *Annals of Neurosciences*, 21, pp. 112-114.
- Rokyta, R., Bernášková, K., Kříž, N., Myslivečková, J., Paul, T., Stančák, A., Šulc, J., Yamamotová, A. (2000). *Fyziologie: pro bakalářská studia v medicíně, přírodovědných a tělovýchovných oborech*. Praha: ISV nakladatelství.
- Rokyta, R., Bernášková, K., Nohejlová, K., Franěk, M., Paul, T., Kučera, P., Pekárková, I., Matějovská I., Pometlová, M., Rokytová, V., Yamamotová, A., Šlamberová, R. (2016). *Fyziologie*. Praha: Galén.
- Ross, J. A., McGonigle, P., Van Bockstaele, E. J. (2015). Locus coeruleus, norepinephrine and A $\beta$  peptides in Alzheimer's disease. *Neurobiol Stress*, 2, pp. 73-84.
- Roth, J., Sekyrová, M., Růžička, E., Dvořák, J., Kaňovský, P., Rektorová, I., Ristovská, H. (1999). *Parkinsonova nemoc*. Praha: Maxdorf.
- Roth, J., Sekyrová, M., Růžička, E., Lebedová, Z., Růžičková, H., Vondráčková, Z., Uhrová,

- T., Kněř, P., Kaňovský, P. (2009). *Parkinsonova nemoc*. Praha: Maxdorf.
- Růžička, E., Holmerová, I., Höschl, C., Jiráček, R., Línek, V., Pidrman, V., Raboch, J., Rektorová, I., Topinková, E. (2003). *Diferenciální diagnostika a léčba demencí: příručka pro praxi*, Praha: Galén.
- Růžička, E., Roth, J. (1998). *Parkinsonova nemoc*. Praha: Psychiatrické centrum.
- Sian, J., Youdim, M. B. H., Riederer, P., Gerlach, M. (1999). Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Simard, A. R., Soulet, D., Gowing, G., Julien, J-P., Rivest, S. (2006). Bone Marrow-Derived Microglia Play a Critical Role in Restricting Senile Plaque Formation in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 4, pp. 489-502.
- Sari, Y. (2011). Huntington's Disease: From Mutant Huntingtin Protein to Neurotrophic Factor Therapy. *International Journal of Biomedical Science*, 2, pp. 89-100.
- Stoelman, I. P., Price, H. L. (2015). *Encyclopedia of psychopharmacology*. Heidelberg: Springer Reference.
- Tucker, G. J., Popkin, M., Caine, E. D., Folstein, M., Gottlieb, G. L., Grant, I., Liptzin, B. (1994). Delirium, Dementia, and Amnesic and Other Cognitive Disorders Work Group: DSM IV. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, pp. 152-164, American Psychiatric Association Washington, DC.
- Ugbode, C., Hu, Y., Whalley, B., Peers, C., Rattray, M., Dallas, M. L. (2017). Astrocytic transporters in Alzheimer's disease. *Biochemical Journal*, 3, pp. 333-355.
- Vaněčková, M., Seidl, Z. (2010). *Magnetická rezonance a roztroušená skleróza mozkomíšní*. Praha: Mladá fronta.
- Vergouw, LJM., van Steenoven, I., van de Berg, WDJ, Teunissen, CE, van Swieten, JC, Bonifati, V., Lemstra, AW., de Jong, FJ. (2017). An update on the genetics of dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism and Related Disorders*, pp. 1-8.
- Vlčková, E. (2016). Amyotrofická laterální skleróza. *Neurologie pro praxi*, 6, pp. 362-365.
- Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *The Lancet*, 369, pp. 218-228.
- Wijesekera, L. C., Leigh, P. N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.
- Young, A. B. (2003). Huntingtin in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 3, pp. 299-302.

## 7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

A $\beta$ -peptid	amyloidový $\beta$ -peptid
A $\beta$ -protein	amyloidový $\beta$ -protein
acetyl-CoA	acetylkoenzym A
AD	<i>Alzheimer's disease</i> (Alzheimerova choroba)
AChE	acetylcholinesterasa
Ala	alanin
Ala5Val	mutační záměna Ala za Val v SOD v pozici 5
Ala30Pro	mutační záměna Ala za Pro v $\alpha$ -synukleinu v pozici 30
Ala53Thr	mutační záměna Ala za Thr v $\alpha$ -synukleinu v pozici 53
AMK	aminokyselina
AP	akční potenciál
APOE	gen kódující vznik alipoproteinu E
apoE	alipoprotein E
APP	amyloidový prekurzorový protein
APP-CTF $\alpha$	$\alpha$ -C-terminální fragment APP
APP-CTF $\beta$	$\beta$ -C-terminální fragment APP
APPs $\alpha$	štěpný produkt $\alpha$ -sekretasy
APPs $\beta$	štěpný produkt $\beta$ -sekretasy
Arg	arginin
Asn	asparagin
Asn141Ile	mutační záměna Asn za Ile v PS-2 v pozici 141
BG	bazální ganglia
CAG	cytosin-adenin-guanin trinukleotidová repetice
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CNS	centrální nervový systém
Cys	cystein
Da	dalton

DA	dopamin
EBV	virus Epstein-Barrové
ER	endoplasmatické retikulum
GA	Golgiho komplex
GABA	$\gamma$ -aminomáselná kyselina
GDP	guanosindifosfát
Glu	glutamát
GTP	guanosintrifosfát
HD	<i>Huntington's disease</i> (Huntingtonova chorea)
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
HLA-DRB1	<i>human leukocyte antigen – antigen D related gene encoding <math>\beta</math> form</i>
Htt	huntingtin
HTT gene	gen kódující huntingtin
IL7R	interleukin 7 receptor
Ile	izoleucin
IS	imunitní systém
LB	<i>Lewy bodies</i> (Lewyho tělíska)
LN	Lewyho neurity
MAO-B	monoaminoxidasa B
MCI	<i>mild cognitive impairment</i> (mírná kognitivní porucha)
Met	methionin
Met239Val	mutační záměna Met za Val v PS-2 v pozici 239
MHC	<i>major histokompatibility complex</i>
MPP <sup>+</sup>	4-fenylpyridium
MPTP	1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu
MSN	<i>medium spiny neuron</i> (středně velký ostnatý neuron)
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NS	nervová soustava

p-rameno	krátké rameno
p3	amyloidový $\beta$ -peptid
PD	<i>Parkinson's disease</i> (Parkinsonova choroba)
PSEN1	gen kódující presenilin 1
PSEN2	gen kódující presenilin 2
PNS	periferní nervový systém
polyQ	polyglutamin
Pro	prolin
PS-1	presenilin 1
PS-2	presenilin 2
q-rameno	dlouhé rameno
RS	roztroušená skleróza
SDAT	senilní demence Alzheimerova typu
SN	<i>substantia nigra</i>
SN <sub>c</sub>	<i>substantia nigra pars compacta</i>
SOD	superoxid dismutasa
Thr	threonin
Thr244Ile	mutační záměna Thr za Ile v $\alpha$ řetězci IL-7 receptoru v pozici 244
TSLP	<i>thymic stromal lymphopoietin receptor</i>
UPS	ubikvitin-proteazomový systém
Val	valin
Val717Ile	mutační záměna Val za Ile v APP v pozici 717