

kulárna zmena sa klinicky prejaví a tie, ktoré sa prejavajú nemusia ešte spôsobiť kognitívny deficit. Z tohto pohľadu je dôležité ovládať klinickú prezentáciu jednotlivých typov vaskulárnych zmien a individuálne zhodnotiť možný kauzálny vzťah konkrétnej lézie s prihliadnutím na jej charakter, lokalizáciu a rozmer na vývoj kognitívneho deficitu u pacienta. Termín zmiešaná demencia sa v klinickej praxi využíva často, dôležité je, aby jeho použitie bolo podložené zhodnotením všetkých vyššie uvedených skutočností. Ak by sme mali na záver odpovedať na otázku, ktorú sme si položili v nadpise – či Alzheimerova choroba a zmiešaná demencia je jedna entita alebo dve? – odpovedali by sme, že zmiešaná demencia je klinicko-patologické kontinuum medzi Alzheimerovou chorobou a vaskulárnou demenciou.

Literatúra

- Alafuzoff I, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bodi I, Bogdanovic N, Braak H, Bugiani O, Del-Tredici K, Ferrer I, Gelpi E, Giaccone G, Graeber MB, Ince P, Kamphorst W, King A, Korkolopoulou P, Kovács GG, Larionov S, Meyronet D, Monoranu C, Parchi P, Patouris E, Roggendorf W, Seilhean D, Tagliavini F, Stadelmann C, Streichenberger N, Thal DR, Wharton SB, Kretschmar H. Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the Brain Net Europe Consortium. *Brain Pathol.* 2008 Oct; 18(4): 484–496.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82(4): 239–259.
- Corbett A, Bennett H, Kos S. Cognitive dysfunction fol-

lowing subcortical infarction. *Arch Neurol.* 1994 Oct; 51(10): 999–1007.

- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Aug 16; 122(3): 1131–1135.
- Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem.* 1986 May 5; 261(13): 6084–6089.
- Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology.* 1992 Mar; 42(3 Pt 1): 473–80.
- Chui HC. Vascular cognitive impairment: today and tomorrow. *Alzheimers Dement.* 2006 Jul; 2(3): 185–194.
- Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L; LADIS Study Group. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ.* 2009 Jul 6; 339: 2477.
- Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci.* 2007 Jun 15; 257(1–2): 80–7.
- Jellinger KA, Attems J. Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease. *J Neurol Sci.* 2005 Mar 15; 229–230: 37–41.
- Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2005 Mar 15; 229–230: 57–63.
- Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007 Jan; 3(1): 40–53.
- Jellinger KA. The pathology of „vascular dementia“: a critical update. *J Alzheimers Dis.* 2008 May; 14(1): 107–123.
- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T.

Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2004 Nov 15; 226(1–2): 75–80.

- Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991 Apr; 41(4): 479–486.
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993, Feb; 43(2): 250–260.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA.* 1997 Mar 12; 277(10): 813–817.

Publikácia vznikla v rámci projektu „Dobudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave“ spolufinancovaného zo zdrojov ES z Európskeho fondu regionálneho rozvoja – Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku.

Článok prijatý redakciou: 16. 8. 2011

Článok prijatý k publikácii: 31. 10. 2011

MUDr. Stanislav Šutovský, Ph.D.

1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
nilusuto@gmail.com



Publikujeme v zahraničí

Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development

Identifikácia RNF213 ako genu náchylnosti k onemocneniu moyamoya a jeho možná úloha v cievnom vývoji

Liu W., Morito D., Takashima S., Mineharu Y., Kobayashi H., Hitomi T., Hashikata H., Matsuura N., Yamazaki S., Toyoda A., Kikuta K., Takagi Y., Harada K. H., Fujiyama A., Herzig R., Kirschek B., Zou L., Kim J. E., Kitakaze M., Miyamoto S., Nagata K., Hashimoto N., Koizumi A.

Úvod: Onemocnenie moyamoya je idiopatickou cievnu poruchou intrakraniálnych arterií. Lokus náchylnosti k tomuto onemocneniu bol v japonských rodinách zmapovaný na 17q25.3, ale gen náchylnosti k tomuto onemocneniu je neznámý.

Metodika/základní výsledky: Vazbová analýza přes celou šíři genomu v osmi třígeneračních rodinách s onemocněním moyamoya odhalila vazbu na 17q25.3 ($P < 10^{-4}$). Jemné mapování ukázalo 1,5Mb lokus onemocnění ohraničený D17S1806 a rs2280147. Provedli jsme exomovou analýzu u osmi značených případů v těchto rodinách s filtrováním výsledků pomocí Ng kritérií. V 1,5Mb lokusu u osmi značených případů byla varianta p.N321S v PCMTD1 a p.R4810K v RNF213. Variantu p.N321S v PCMTD1 nebylo možno potvrdit Sangerovou metodou. Sekvencování RNF213 ve 42 značených případech potvrdilo p.R4810K a odhalilo ji jako jedinou neregistrovanou variantu. Genotypizace 39 jednonukleotidových polymorfizmů okolo RNF213 odhalila zakladatelský haplotyp přenášený ve 42 rodinách. Sekvencování 260kb oblasti pokrývající zakladatelský haplotyp v jednom značeném případě neprokázalo žádné varianty kódování kromě p.R4810K. Studie případů a kontrol prokázala silnou asociaci mezi p.R4810K a onemocněním moyamoya ve východoasijské populaci (251 případů a 707 kontrol) s odds ratio

111,8 ($P = 10^{-119}$). Sekvencování RNF213 u východoasijských případů odhalilo další nové varianty: p.D4863N, p.E4950D, p.A5021V, p.D5160E a p.E5176G. Mezi kavkazskými případy byly zjištěny varianty p.N3962D, p.D4013N, p.R4062Q a p.P4608S. RNF213 kóduje 591kDa cytosolový protein, který ovládá dvě funkční domény: Walker motif a doménu Ring finger. Tyto se projevují ATPázovou a ubikvitin ligázovou aktivitou. Ačkoli mutantní alely (p.R4810K nebo p.D4013N v doméně RING) neovlivnily úroveň přepisu nebo ubikvitinační aktivitu, vyřazení RNF213 u zebrafish způsobilo nepravidelné vytváření stěny v kmenových cévách a abnormální růst cév.

Závěr/význam: Poskytujeme důkaz svědčící poprvé o silném vztahu RNF213 ke genetické náchylnosti k onemocnění moyamoya.

PLoS ONE 2011; 6(7): e22542. (IF 4,411).

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO
Komplexní cerebrovaskulární centrum
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc