proLékaře.cz | 3.11.2026

doi: 10.48095/cccsnn2021535

Synukleinopatie a jejich laboratorní biomarkery

Synucleinopathies and their laboratory biomarkers

Souhrn

Neurodegenerativní onemocnění tvoří širokou a heterogenní skupinu nemocí. Jejich společnou vlastností je ukládání určitého patologického proteinu v mozkové tkáni. U synukleinopatií je tímto proteinem α-synuklein, jehož abnormálně složená depozita v centrálním i periferním nervovém systému definují na základě své lokalizace a struktury jednotlivá onemocnění. V současné době jsou mezi synukleinopatie řazeny Parkinsonova nemoc, Parkinsonova nemoc s demencí, demence s Lewyho tělísky, multisystémová atrofie, čisté autonomní selhání a idiopatická porucha chování v REM spánku. Průkaz samotného α-synukleinu u těchto nemocí má efekt v odlišení od jiných neurodegenerativních onemocnění, nicméně jeho specificita v diferenciální diagnostice jednotlivých synukleinopatií je poměrně nízká. Proto je třeba hledat další diagnostické biomarkery, které by přispěly k časné a přesné diagnóze jednotlivých onemocnění. Zároveň nejde jen o to pátrat po nových markerech, ale hledat i dostupnější biologické vzorky nebo tělesné tekutiny, v nichž lze tyto biomarkery účinně detekovat. V této práci jsou v úvodu velmi stručně shrnuta jednotlivá onemocnění a následně je uveden stručný přehled převážně diagnostických laboratorních biomarkerů. Uvádíme nejprve biomarkery mozkomíšního moku, které odrážejí přímé neuropatologické změny, dále několik biomarkerů nacházejících se v periferních tkáních.

Abstract

Neurodegenerative diseases represent a large and heterogeneous group of disorders. Their common feature is the deposition of a certain pathological protein in brain tissue. The location and distribution of abnormally constituted α-synuclein deposits in central and peripheral nervous system define each respective disorder. The location and distribution of α-synuclein deposits define each respective disorder. Synucleinopathies currently include Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, Lewy body dementia, multiple system atrophy, pure autonomic failure, and idiopathic REM sleep disorder. The detection of α-synuclein alone in these diseases has the effect in differentiating them from other neurodegenerative diseases; however, its specificity in the differential diagnosis of individual synucleinopathies is relatively low. Therefore, it is necessary to look for other diagnostic biomarkers that would contribute to the early and accurate diagnosis of individual diseases. At the same time, it is not just a matter of looking for new markers, but also of looking for more available biological samples or body fluids in which these biomarkers can be effectively detected. In the introduction of this review there is a brief description of each disorder and subsequently there is a brief overview of mostly diagnostic laboratory biomarkers. We first present the cerebrospinal fluid biomarkers that reflect the direct neuropathological changes, and then several biomarkers found in peripheral tissues.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

R. Novobilský[1,2], P. Kušnierová[1,3], P. Bártová[1,2], O. Volný[1,2], M. Sabela[1,2], M. Bar[1,2]

[1] Katedra klinických neurověd, LF OU, Ostrava
[2] Neurologická klinika FN Ostrava
[3] Ústav laboratorní medicíny, FN Ostrava

✉
MUDr. Richard Novobilský
Neurologická klinika FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 00 Ostrava
e-mail:
richard.novobilsky@seznam.cz

Přijato k recenzi: 24. 5. 2021
Přijato do tisku: 4. 11. 2021

Klíčová slova

α-synuklein – biomarkery – Parkinsonova nemoc – Lewyho tělíska – multisystémová atrofie – čisté autonomní selhání

Key words

α-synuclein – biomarkers – Parkinson's disease – Lewy bodies – multiple system atrophy – pure autonomic failure

Úvod

Synukleinopatie jsou skupinou neurodegenerativních onemocnění, která je neuropatologicky charakterizována abnormálně složenými agregáty α-synukleinu v centrálním i periferním nervovém systému. Lokalizace a struktura depozit α-synukleinu určují i klinické projevy a z nich odvozené nozologické jednotky: Parkinsonova nemoc (Parkinson's disease; PD), multisystémová atrofie (MSA), demence s Lewyho tělísky (dementia with Lewy bodies; DLB), čisté autonomní selhání (pure autonomic failure; PAF) a porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder; iRBD) [1,2].

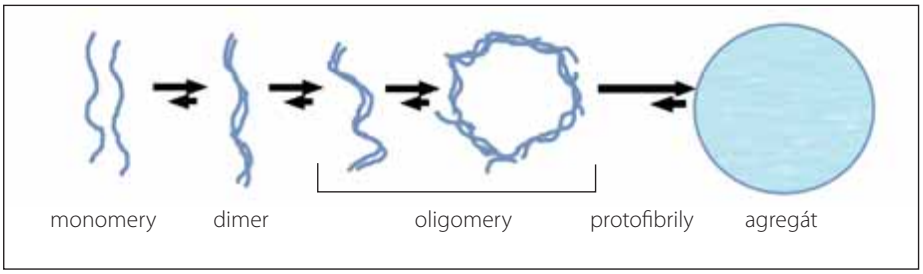
V poslední době se v odlišení jednotlivých synukleinopatií kromě α-synukleinu zkoumají i mnohé další laboratorní biomarkery, s jejichž pomocí je možno zpřesnit diagnostiku či odhadnout potenciál další progrese neurodegenerace. Kromě klasických „alzheimerovských" biomarkerů se pozornost zaměřuje také na

proLékaře.cz | 3.11.2026

Tab. 1. Spektrum synukleinopatií – přeloženo z [6].

Onemocnění	Průměrné trvání (roky)	Hlavní postižené regiony	Hlavní klinické projevy
PD	10–20	mozkový kmen	L-DOPA responzibilní parkinsonismus
DLB	8	neokortex, limbický systém, mozkový kmen	kognitivní deficit s fluktuacemi, parkinsonismus, vizuální halucinace, RBD
MSA	7–9	striatum, mozeček, mozkový kmen	autonomní selhání s různým stupněm parkinsonismu, mozečkovými a pyramidovými příznaky
PAF	–	PNS	izolované autonomní selhání
iRBD	–	mozkový kmen	iRBD

DLB – demence s Lewyho tělísky; iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku; L-DOPA – levodopa; MSA – multisystémová atrofie; PAF – čisté autonomní selhání; PD – Parkinsonova nemoc; PNS – periferní nervový systém



Obr. 1. Schéma procesu agregace α-synukleinu – přeloženo z [5].
Fig. 1. Scheme of the α-synuclein aggregation process – translated from [5].

lehké řetězce neurofilament, neurogranin a další.

V tab. 1 jsou uvedeny hlavní lokalizace postižení u jednotlivých synukleinopatií. α-synuklein je kódován genem *SNCA* a patří do rodiny synukleinů, kam spadají i β- a γ-synuklein [3]. Jedná se o relativně malý presynaptický protein, který je tvořen 140 aminokyselinami, jehož předpokládanou funkcí je regulace vyplavování neurotransmiteru a zajišťování tzv. synaptické plasticity. Pravděpodobně hraje roli i v lipidovém metabolizmu, remodelaci membrán a regulaci membránových kanálů [4–6]. Předpokládá se, že α-synuklein je negativní regulátor dopaminergní transmise [5].

Podstatou synukleinopatií je agregace α-synukleinu nejčastěji ve formě tzv. Lewyho tělísek (Lewy body; LB) a Lewyho neuritů. U MSA je α-synuklein přítomen ve formě tzv. inkluzních tělísek v oligodendrocytech [7], u PAF jsou depozita α-synukleinu pozorována predominantně periferně [8]. Ačkoliv jsou známy některé genové mutace zvyšující zatížení organizmu α-synukleinem (např. mutace genu *SNCA*), přesný patofyziologický mechanizmus vedoucí k agregaci není znám [9]. Na obr. 1 je schematicky znázorněna agregace α-synukleinu.

V poslední době narůstá evidence, že nejtoxičtější formou nejsou samotné fibrilární struktury α-synukleinu, ale jeho prefibrilární oligomerní struktury [5]. Význam posttranslačních modifikací (fosforylace, oxidace, nitrosylace, glykace) je prozatím nejasný, nicméně pokusy o zvýšení aktivity fosfatázy α-synukleinu navzdory opačnému očekávání ukázaly jistý protektivní potenciál [10]. Kromě intracelulárního α-synukleinu se v posledních letech zkoumá i jeho extracelulární složka – navíc byly zjištěny i strukturální rozdíly tohoto proteinu v rámci jednotlivých synukleinopatií. Šíření a indukce synukleinové zátěže v určitých specifických lokalitách a strukturách mozku ve specifických konformacích jeví podobnosti se šířením prionových proteinů, tzv. prion-like šíření [2,5,11].

Interakce α-synukleinu a cytoskeletálních struktur (hlavně tubulinu) je komplexní, dle některých pozorování lze zjednodušeně říci, že α-synuklein podporuje polymerizaci tubulinu a naopak tubulin potencuje agregaci α-synukleinu [12,13]. Na synapsích jsou popsány i ztráta presynaptických proteinů, snížení vylučování neurotransmiteru, redistribuce proteinů SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor), zvětšení synaptických vezikul a inhibice recyklace synaptických vezikul [14,15]. Ovlivněním funkce lysosomů se navíc vytváří circulus vitiosus s další synukleinovou akumulací [16]. Následná dysfunkce mitochondrií s potenciací tvorby kyslíkových radikálů s oxidativním stresem způsobuje buněčnou smrt [17].

S ohledem na relativně častou koincidenci synukleinopatií a tauopatií u neurodegenerativních onemocnění se zkoumaly i případné mechanizmy interakce těchto proteinů. Obecně se jeví, že se navzájem potencují k agregaci. Dasari et al ve své práci popsali selektivní působení monomerních forem tau na C-terminální oblasti α-synukleinu. Tato část proteinu je považována za protektivní před jeho agregací, přičemž působením tau se tato ochranná funkce naruší [18].

K další neurodegeneraci pak přispívá zánětlivý proces, který je zřejmě potencován extracelulárním α-synukleinem s aktivací mikroglie [19]. Podporuje to i přítomnost zánětlivých biomarkerů v likvoru či séru prokázaných u pacientů s PD – např. interleukinu (IL) 1-β, IL-2, IL-6, tumor necrosis factor-α [20,21].

Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc je typická relativně selektivní ztrátou neuronů v mozkovém kmeni, hlavně dopaminergních neuronů v pars compacta substantiae nigrae (SNpc) a přítomností LB v cytoplazmě přeživších neuronů [22]. Braak et al pomocí imunohistochemických metod navrhli šestistupňové schéma, kde patologie začíná nejdříve v čichovém bulbu a dorzálním jádru bloudivého nervu a postupně se propaguje do neokortikálních oblastí [23].

Diagnóza PD spočívá v posuzování hlavních motorických příznaků, dokumentaci responzivity k terapii levodopou a vyloučením atypických symptomů [24]. Odhaduje se, že cca u 70 % klinicky diagnostikovaných pacientů s PD je možno mikroskopicky detekovat synukleinová depozita v neuronech [25].

proLékaře.cz | 3.11.2026

Multisystémová atrofie

Jedná se o synukleinopatii, jejíž podstatou je akumulace α-synukleinu ve formě gliálních cytoplazmatických inkluzí v oligodendrocytech [26]. Na podkladě převládající patologie ve striatonigrálních a olivopontocerebelárních systémech a z toho rezultujícího fenotypu je možno MSA rozdělit na typ MSA-P (parkinsonský) a MSA-C (cerebelární). V počátcích bývají často přítomny autonomní dysfunkce a RBD [27].

Demence s Lewyho tělísky

Klinicky je těžké odlišit DLB od PD s demencí (PDD) – obě sdílejí kognitivní deficit, parkinsonismus, fluktuace v kognitivních funkcích společně s vizuálními halucinacemi [28]. Nově byla mezi hlavní symptomy DLB inkorporována REM vázaná spánková porucha [29], která se vyskytuje až u 80 % pacientů s DLB. V populaci parkinsoniků se četnost RBD pohybuje v rozmezí 14–47 % [1]. V zásadě jedinou podmínkou, která tyto dvě jednotky odlišuje, je pravidlo jednoho roku – pokud je průvodním jevem demence, případně se objeví v prvním roce popisovaného parkinsonismu, jedná se o DLB. Mortalita u obou jednotek se neliší [30]. Prevalence demence je zhruba 25 % u pacientů s PD, přičemž se riziko rozvoje demence u parkinsoniků zvyšuje na 50 % po 10 letech od diagnózy [31,32] .

Přestože se jedná primárně o synukleinopatie se synaptickým postižením, k celkovému postižení přispívají také vaskulární patologie a cholinergní degenerace. Taktéž je běžný nález tzv. alzheimerovské patologie s hyperfosforylovaným tau a β-amyloidními plaky často pozorovanými v entorhinálním kortexu, amygdale a putamen [33]. U pacientů s tímto kombinovaným postižením dochází k rychlejší progresi demence a kratšímu přežití ve srovnání s „čistými" DLB [34,35].

Biomarkery

Většina studií potvrdila signifikantně nižší koncentraci α-synukleinu v mozkomíšním moku (cerebrospinal fluid; CSF) u pacientů se synukleinopatiemi oproti zdravým kontrolám či pacientům s Alzheimerovou nemocí (AD) [24,36–40]. Je to vysvětlováno obdobně jako u AD a nízkých hladin β-amyloidu, tedy inkorporací α-synukleinu do agregátů s jeho určitou deplecí v CSF [39].

Ze spektra synukleinopatií se jeví klinicky důležité hlavně odlišení DLB od AD. Dle metaanalýzy 2 728 pacientů s demencí byly prokázány signifikantně nižší koncentrace α-synukleinu u pacientů s DLB v porovnání s pacienty s AD [40].

Klasické „alzheimerovské" biomarkery – β-amyloid42 (Aβ42), celkový tau (t-tau) a fosforylovaný tau (p-tau) mají již z merita věci u synukleinopatií jen nízkou diagnostickou hodnotu, koncentrace Aβ42 v CSF nejsou schopny spolehlivě na rozdíl od výše zmíněného α-synukleinu odlišit DLB od AD [41]. Diagnosticky slibnější výsledky přináší určování β-amyloidu38 (Aβ38), kdy jejich amyloidový poměr Aβ42/Aβ38 je schopen odlišit DLB od AD se senzitivitou 78 % a specificitou 68 % při cut off indexu 0,5 [42]. Ve výzkumu Gmitterové et al byli pomocí hladin t-tau v CSF úspěšně odlišeni pacienti s DLB od pacientů s PDD i PD se senzitivitou 60 % a specificitou 67 %. Podobné úspěšnosti v odlišení těchto onemocnění bylo dosaženo i pomocí Aβ42 (senzitivita 67 %, specificita 70 %). S tíží demence korelovaly i hladiny t-tau a p-tau, případně poměr p-tau/t-tau, kdy bylo díky těmto parametrům možno rozlišit lehkou od středně těžké a těžké demence u DLB a PDD [43].

Význam klasických alzheimerovských biomarkerů je hlavně prognostický, kdy nízké hladiny Aβ42 u PD predikují rychlejší vývoj kognitivního deficitu. Tato asociace u t-tau ani p-tau prozatím nebyla dostatečně prokázána [44]. Dle Liguoriho et al je taktéž možno využít snížené hladiny Aβ42 jako prediktoru kognitivního deficitu u pacientů s iRBD, a tedy předjímat progresi do DLB [45].

Sérové hladiny α-synukleinu mají nekonzistentní výsledky bez dostatečné statistické signifikance [24]. Za zmínku stojí studie El-Agnafa et al s využitím metody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) k detekci rozpustných α-synukleinových oligomerů, v níž byla prokázána jejich signifikantně zvýšená koncentrace v plazmě [46]. U pacientů s MSA byla v plazmě prokázána taktéž zvýšená hladina α-synukleinu [47].

Ke zpřesnění diagnostiky synukleinopatií se nově využívá i metody Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC), která v *in vitro* podmínkách napodobuje priony a těmito prion-like mechanizmy indukuje agregaci, kterou je možno následně detekovat. Dle práce Rossiho et al bylo díky této metodě při zkoumání CSF neuropatologicky konfirmovaných pacientů s patologií LB dosaženo senzitivity 95 % v rámci odlišení celého spektra synukleinopatií (vč. iRBD a PAF) od pacientů bez patologie LB. Jediná synukleinopatie, u níž byla senzitivita 0 %, byla MSA, což autoři přisuzují odlišné struktuře α-synukleinu u této jednotky [48]. Shahnawaz et al následně publikovali práci, v níž pomocí techniky protein misfolding cyclic amplification (PMCA) úspěšně odlišili (senzitivita 95,4 %) různé konformace α-synukleinu v CSF u pacientů s PD od MSA [49].

Byly provedeny i pokusy s využitím stěrů z nosní dutiny, kdy pomocí RT-QuIC byla úspěšně indukována agregace α-synukleinu u významného množství pacientů s klinickou diagnózou PD a MSA. U některých pacientů s diagnózou kortikobazální degenerace a progresivní supranukleární paralýzy (PSP) však byla obdobná aktivita vyvolána taktéž. Prozatím tedy využití této metody není dostatečně průkazné a je zapotřebí ještě dalších studií [50].

Hong et al zkoumali **protein DJ-1** a pomocí jeho signifikantně nižších koncentrací v CSF dokázali odlišit pacienty s PD od pacientů s AD a zdravých kontrol s podobnou senzitivitou a specificitou jako s využitím α-synukleinu. Kombinace těchto dvou biomarkerů však nepřinesla další benefit [38]. Naopak zvýšené koncentrace proteinu DJ-1 v plazmě dokázaly odlišit jak PD od zdravých kontrol, tak DLB od kontrol i PD a DLB vůči sobě. Byl dokonce prokázán signifikantní rozdíl v koncentracích mezi časnou a pozdní fází PD [51].

Ve studii Hallové et al bylo prokázáno snížení **neurograninu (Ng)** v CSF u parkinsonských syndromů (kromě kortikobazální degenerace [CBD] a DLB) v porovnání s kontrolami a AD, nicméně na základě jen těchto hladin nelze rozlišit mezi jednotlivými synukleinopatiemi [52]. Zatímco u AD je elevace Ng interpretována jako následek synaptické (dendritické) degenerace, pokles neurograninu se pokládá za odraz snížené synaptické aktivity způsobené pravděpodobně presynaptickou akumulací α-synukleinu [53,54].

Lehké řetězce neurofilament (neurofilament light chain; NfL) v CSF odráží centrální axonální degeneraci a jsou užitečným biomarkerem neuronálního poškození [55]. S ohledem na rychlou progresi s neuronální ztrátou u MSA bývají výrazně zvýšené koncentrace NfL u obou podtypů onemocnění, dle posledních výzkumů je možno odlišit dokonce časnou MSA od PD a DLB [56]. Hansson et al byli schopni pomocí metody SIMOA (SIngle MOlecule Array) a určením NfL v krvi odlišit pacienty s PD od těch s atypickým parkinsonismem, kam započítávali MSA, PSP, CBD [57].

proLékaře.cz | 3.11.2026

Snížené plazmatické hladiny **apolipoproteinu A1** se jeví jako slibný časný biomarker PD. Ve výzkumu Qiangové et al mezi jednotlivými skupinami parkinsoniků či vysoce rizikovými asymptomatickými pacienty jeho hladiny korelují s vulnerabilitou dopaminergního systému jak u symptomatických pacientů s PD, tak u asymptomatických jedinců s fyziologickou redukcí v hustotě dopaminových transportérů u prodromální PD [58].

Kataoka a Sugie poměrně recentně prokázali signifikantně vyšší sérové koncentrace hormonu **adiponektinu** u pacientů s PD v porovnání s pacienty s PSP, a to nezávisle na věku a indexu tělesné hmotnosti (body-mass index; BMI). Vycházeli z poznatků, že mnoho neurologických onemocnění má odraz v hodnotách adiponektinu a jeho přítomnost v LB byla imunohistochemicky prokázána u pacientů s PD a DLB. Předpokládají, že mozková tkáň, která je bohatá na lipidy, reaguje na změny v lipidovém metabolizmu, přičemž tyto změny mohou podporovat agregaci α-synukleinu [59].

Kromě výše uvedených laboratorních biomarkerů, jimiž se tato práce zabývá, se využívají i biomarkery zobrazovací a funkční, u nichž taktéž došlo v posledních letech k výraznému posunu. Mimo zobrazení mozku pomocí CT a MR se zaměřením na strukturální postižení je nutné zmínit výhody DaT Scanu (dopamine transporter scan), který dokáže poměrně spolehlivě odlišit AD od DLB. Klasická FDG-PET (18-F-fluorodeoxyglukózová PET) má také význam v diferenciální diagnostice synukleinopatií, je možno využít i ligandu pro amyloid či tau. Přímý průkaz synukleinu pomocí PET prozatím není možný. Z dalších metod se užívají např. myokardiální scintigrafie, polysomnografie (PSG), EEG [29,60].

Diskuze

Diagnostika synukleinopatií je jako u všech neurodegenerativních onemocnění složitý proces, který nejenže vyžaduje klinickou zkušenost, ale i dostatečné technické zázemí, využívající jak zobrazovací, tak i laboratorní metody. Za života pacientů jsme schopni pracovat s více či méně vysokou mírou pravděpodobnosti jednotlivých diagnóz a často je nutno tyto diagnózy v průběhu let revidovat s ohledem na progresi, klinický obraz a vývoj.

Laboratorní biomarkery jsou užitečné v navyšování míry jistoty jednotlivých diagnóz, nicméně je nutné nahlížet na ně jen jako na malý dílek v celé diagnostické skládance. Základním diagnostickým biomarkerem je α-synuklein, jehož nízké hladiny v CSF jsou schopny definovat celou tuto skupinu onemocnění. V diferenciální diagnostice jednotlivých synukleinopatií je pak možno užít i další biomarkery v CSF, jako jsou např. NfL, neurogranin, protein DJ-1. Využití klasických neurodegenerativních biomarkerů (Aβ42, t-tau, p-tau) má kromě vyloučení alzheimerovské patologie využití prognostické v rámci předpovědi míry kognitivního deficitu.

S ohledem na určitou invazivitu a dyskomfort při odebírání SCF jsou tendence k hledání biomarkerů v dostupnějších tkáních. V krvi je možno využít např. stanovení NfL, proteinu DJ-1, apolipoproteinu A1 či hormonu adiponektinu.

Díky novým pohledům na tuto problematiku, jako je např. chápání šíření α-synukleinu prion-like způsobem, je v dnešní době možno v diagnostice úspěšně používat i metody, jako jsou RT-QuIC či PMCA. Pokusy o detekci ze stěrů z nosní sliznice podobně jako u Creutzfeldt-Jakobovy nemoci prozatím bohužel nepřinesly kýžené výsledky.

Jako určité riziko při zkoumání biomarkerů v krvi se jeví jejich případné ovlivnění metabolizmem ostatních tkání. Toto je jistě nutno zohlednit např. při studiích hladin katecholaminů u autonomních příznaků synukleinopatií, u apolipoproteinů či adiponektinu, což jsou ve své podstatě velmi nespecifické biomarkery. K diagnostice specifičtějších biomarkerů, které již využíváme v rámci laboratorní diagnostiky z CSF, je nutno využít citlivější detekční metody, neboť díky existenci hematoencefalické bariéry zachytíme v krvi jen stopové množství těchto analytů. V budoucnu bude jistě vhodné vrátit se k dříve nedostatečně prokázaným biomarkerům s citlivějšími analytickými metodami. Nicméně i přes tyto nepříjemnosti dle našeho názoru leží budoucnost laboratorní diagnostiky právě v testování periferních tkání.

Časná diagnostika synukleinopatií, ke které pomocí biomarkerů směřujeme, je z dnešního pohledu pro pacienta výhodná hlavně z důvodu informativního. Díky ní bude pacient (i jeho rodina) schopen diagnózu lépe přijmout, se znalostí prognózy se připravit na další průběh a zajistit si následnou péči. V budoucnu snad tento paliativní pohled na věc bude nahrazen i pohledem terapeutickým, kdy bychom, obdobně jako u AD, pomocí časné diagnostiky ideálně v preklinických fázích onemocnění byli schopni zajistit pacientovi časnou a cílenou terapii.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Grantová podpora

Podpořeno MZ ČR–RVO–FNOs/2021.

Literatura

1. Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration – an update. Nat Rev Neurol 2018; 14(1): 40–55. doi: 10.1038/nrneurol.2017.157.

2. Holec SAM, Woerman AL. Evidence of distinct α-synuclein strains underlying disease heterogeneity. Acta Neuropathol 2021; 142(1): 73–86. doi:10.1007/s00401-020-02163-5.

3. George JM. The synucleins. Genome Biol 2002; 3(1): REVIEWS3002. doi:10.1186/gb-2001-3-1-reviews3002.

4. Spinelli KJ, Taylor JK, Osterberg VR et al. Presynaptic alpha-synuclein aggregation in a mouse model of Parkinson's disease. J Neurosci 2014; 34(6): 2037–2050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2581-13.2014.

5. Marques O, Outeiro TF. Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. Cell Death Dis 2012; 3(7): e350. doi: 10.1038/cddis.2012.94.

6. Ottolini D, Calí T, Szabò I et al. Alpha-synuclein at the intracellular and the extracellular side: functional and dysfunctional implications. Biol Chem 2017; 398(1): 77–100. doi: 10.1515/hsz-2016-0201.

7. Tu PH, Galvin JE, Baba M et al. Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble α-synuclein. Ann Neurol 1998; 44(3): 415–422. doi: 10.1002/ana.410440324.

8. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997; 388(6645): 839–840. doi: 10.1038/42166.

9. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. Nat Med 2004; 10(10): 1055–1063. doi: 10.1038/nm1113.

10. Lee KW, Chen W, Junn E et al. Enhanced phosphatase activity attenuates α-synucleinopathy in a mouse model. J Neurosci 2011; 31(19): 6963–6971. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6513-10.2011.

11. Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: the propagation of aggregated tau and α-synuclein in neurodegeneration. Brain 2017; 140(2): 266–278. doi: 10.1093/brain/aww230.

12. Alim MA, Hossain MS, Arima K et al. Tubulin seeds alpha-synuclein fibril formation. J Biol Chem 2002; 277(3): 2112–2117. doi: 10.1074/jbc.M102981200.

13. Zhou RM, Huang YX, Li XL et al. Molecular interaction of α-synuclein with tubulin influences on the polymerization of microtubule in vitro and structure of microtubule in cells. Mol Biol Rep 2010; 37(7): 3183–3192. doi: 10.1007/s11033-009-9899-2.

14. Garcia-Reitböck P, Anichtchik O, Bellucci A et al. SNARE protein redistribution and synaptic failure in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. Brain 2010; 133(7): 2032–2044. doi: 10.1093/brain/awq132.

15. Nemani VM, Lu W, Berge V et al. Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle reclustering after endocytosis. Neuron 2010; 65(1): 66–79. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.023.

16. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α-synuclein form a bidirectional

proLékaře.cz | 3.11.2026

pathogenic loop in synucleinopathies. Cell 2011; 146(1): 37–52. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.001.
17. Choubey V, Safiulina D, Vaarmann A et al. Mutant A53T alpha-synuclein induces neuronal death by increasing mitochondrial autophagy. J Biol Chem 2011; 286(12): 10814–10824. doi: 10.1074/jbc.M110.132514.
18. Dasari AKR, Kayed R, Wi S et al. Tau interacts with the c-terminal region of α-synuclein, promoting formation of toxic aggregates with distinct molecular conformations. Biochemistry 2019; 58(25): 2814–2821. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00215.
19. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. Park Relat Disord 2012; 18 (Suppl 1): S210–S212. doi: 10.1016/s1353-8020(11)70065-7.
20. Blum-Degena D, Müller T, Kuhn W et al. Interleukin-1beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. Neurosci Lett 1995; 202(1–2): 17–20. doi: 10.1016/0304-3940(95)12192-7.
21. Mogi M, Harada M, Riederer P et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. Neurosci Lett 1994; 165(1–2): 208–210. doi:10.1016/0304-3940(94)90746-3.
22. Moore DJ, West AB, Dawson VL et al. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. Annu Rev Neurosci 2005; 28: 57–87. doi: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135718.
23. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004; 318(1): 121–134. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9.
24. Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W et al. α-Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. Lancet Neurol 2011; 10(3): 230–240. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70014-X.
25. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002; 125(4): 861–870. doi: 10.1093/brain/awf080.
26. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. Auton Neurosci 2018; 211: 15–25. doi: 10.1016/j.autneu.2017.10.007.
27. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F et al. Multiple system atrophy. Int Rev Neurobiol 2019; 149: 137–192. doi: 10.1016/bs.irn.2019.10.004.
28. Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – current issues and future directions. J Neurochem 2019; 150(5): 467–474. doi: 10.1111/jnc.14698.
29. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology 2017;89(1):88–100.doi:10.1212/WNL.0000000000004058.
30. Larsson V, Torisson G, Londos E. Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. PLoS One 2018; 13(8): e0202044. doi: 10.1371/journal.pone.0202044.
31. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(11): 1258–1264. doi: 10.1136/jnnp-2013-305277.
32. Svenningsson P, Westman E, Ballard C et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. Lancet Neurol 2012; 11(8): 697–707. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70152-7.
33. Hepp DH, Vergoossen DLE, Huisman E et al. Distribution and load of amyloid-β pathology in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. J Neuropathol Exp Neurol 2016; 75(10): 936–945. doi: 10.1093/jnen/nlw070.
34. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP et al. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. Neurology 1998; 51(2): 351–357. doi: 10.1212/WNL.51.2.351.
35. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. Neurology 2005; 64(12): 2069–2073. doi: 10.1212/01.WNL.0000165987.89198.65.
36. Tokuda T, Salem SA, Allsop D et al. Decreased α-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun 2006; 349(1): 162–166. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.08.024.
37. Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I et al. Direct quantification of CSF α-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. Exp Neurol 2008; 213(2): 315–325. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.06.004.
38. Hong Z, Shi M, Chung KA et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. Brain 2010; 133(3): 713–726. doi: 10.1093/brain/awq008.
39. Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A et al. Differential levels of alpha-synuclein, beta-amyloid42 and tau in CSF between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(6): 608–610. doi: 10.1136/jnnp.2009.197483.
40. Lim X, Yeo JM, Green A et al. The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies – a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19(10): 851–858. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.06.008.
41. Brunnström H, Hansson O, Zetterberg H et al. Correlations of CSF tau and amyloid levels with Alzheimer pathology in neuropathologically verified dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28(7): 738–744. doi: 10.1002/gps.3881.
42. Mulugeta E, Londos E, Ballard C et al. CSF amyloid β38 as a novel diagnostic marker for dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82(2): 160–164. doi: 10.1136/jnnp.2009.199398.
43. Gmitterová K, Gawinecka J, Llorens F et al. Cerebrospinal fluid markers analysis in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2020; 270(4): 461–470. doi: 10.1007/s00406-018-0928-9.
44. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H et al. CSF amyloid beta 1–42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. Neurology 2010; 75(12): 1055–1061. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39a78.
45. Liguori C, Paoletti FP, Placidi F et al. CSF biomarkers for early diagnosis of synucleinopathies: focus on idiopathic RBD. Curr Neurol Neurosci Rep 2019; 19(2): 3. doi: 10.1007/s11910-019-0918-y.
46. El-Agnaf OMA, Salem SA, Paleologou KE et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. FASEB J 2006; 20(3): 419–425. doi: 10.1096/fj.03-1449com.
47. Sun ZF, Xiang XS, Chen Z et al. Increase of the plasma α-synuclein levels in patients with multiple system atrophy. Mov Disord 2014; 29(3): 375–379. doi: 10.1002/mds.25688.
48. Rossi M, Candelise N, Baiardi S et al. Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. Acta Neuropathol 2020; 140(1): 49–62. doi: 10.1007/s00401-020-02160-8.
49. Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S et al. Discriminating α-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Nature 2020; 578(7794): 273–277. doi: 10.1038/s41586-020-1984-7.
50. De Luca CMG, Elia AE, Portaleone SM et al. Efficient RT-QuIC seeding activity for α-synuclein in olfactory mucosa samples of patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. Transl Neurodegener 2019; 8: 24. doi: 10.1186/s40035-019-0164-x.
51. Waragai M, Nakai M, Wei J et al. Plasma levels of DJ-1 as a possible marker for progression of sporadic Parkinson's disease. Neurosci Lett 2007; 425(1): 18–22. doi: 10.1016/j.neulet.2007.08.010.
52. Hall S, Janelidze S, Zetterberg H et al. Cerebrospinal fluid levels of neurogranin in Parkinsonian disorders. Mov Disord 2020; 35(3): 513–518. doi: 10.1002/mds.27950.
53. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov Disord 2012; 27(1): 8–30. doi: 10.1002/mds.23795.
54. Janelidze S, Hertze J, Zetterberg H et al. Cerebrospinal fluid neurogranin and YKL-40 as biomarkers of Alzheimer's disease. Ann Clin Transl Neurol 2015; 3(1): 12–20. doi: 10.1002/acn3.266.
55. Wang SY, Chen W, Xu W et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and blood as a biomarker for neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2019; 72(4): 1353–1361. doi: 10.3233/JAD-190615.
56. Singer W, Schmeichel AM, Shahnawaz M et al. Alpha-synuclein oligomers and neurofilament light chain predict phenoconversion of pure autonomic failure. Ann Neurol 2021; 89(6): 1212–1220. doi: 10.1002/ana.26089.
57. Hansson O, Janelidze S, Hall S et al. Blood-based NfL: a biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. Neurology 2017; 88(10): 930–937. doi: 10.1212/WNL.0000000000003680.
58. Qiang JK, Wong YC, Siderowf A et al. Plasma apolipoprotein A1 as a biomarker for Parkinson disease. Ann Neurol 2013; 74(1): 119–127. doi: 10.1002/ana.23872.
59. Kataoka H, Sugie K. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. Neurol Sci 2020; 41(5): 1125–1131. doi: 10.1007/s10072-019-04216-4.
60. Brajkovic L, Kostic V, Sobic-Saranovic D et al. The utility of FDG-PET in the differential diagnosis of Parkinsonism. Neurol Res 2017; 39(8): 675–684. doi: 10.1080/01616412.2017.1312211.