

A neurodegeneratív kórképekre jellemző fehérjék eloszlása az agyban és perifériás szervekben

Doktori értekezés

Dr. Danics Krisztina

Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Kovács Gábor Géza, Ph.D., FRCPC, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Folyovich András, Ph.D., főorvos
Dr. Lovas Gábor, Ph.D., főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kiss András, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kovács Tibor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Mandl József, az MTA rendes tagja, professor emeritus

Dr. Fabó Dániel, Ph.D., neurológus szakorvos

Budapest
2024

1. Bevezetés

A neurodegeneratív betegségek klinikailag, patológiailag és genetikailag is szerteágazó heterogén betegségcsoportokat képviselnek, melyekkel együttjáró leggyakoribb klinikai tünet a demencia. A demenciának, mint a kognitív funkciók hanyatlásával járó progresszív kórképeknek leggyakoribb neurodegeneratív kiváltó oka az Alzheimer-kór és a diffúz Lewy-test betegség, amelyeket a Frontotemporalis lobaris degenerációval társuló kórképek követnek. A neurodegeneratív kórképeket a kóros konformációjú proteinek és azok aggregációja határozza meg, melyek létrejöttében az oxidatív stressznek, a sejthalálnak, a genetikai háttérnek, illetve a neurodegenerációnak és neuroinflammációnak, közülük kiemelten a Herpes simplex vírusnak és a Treponema pallidumnak tulajdonítanak elsődlegesen szerepet. A neurodegeneratív kórképek osztályozása komplex értékelési rendszer alapján történik, figyelembe véve az életkorral összefüggő neuropatológiai eltéréseket és a vegyes patológiai entitásokat is.

2. Célkitűzés

Értekezésemben az Alzheimer-kór, Parkinson-kór és az emberi prionbetegségek kerültek vizsgálatra.

Célkitűzéseink között szerepeltek:

- 2.1. A neurodegeneratív kórképek patomechanizmusának kiemelten fókuszálva a gyulladás kóros szerepének vizsgálatára, modellként a Herpes simplex virus és Treponema pallidum okozta központi idegrendszeri gyulladást használva.
- 2.2. Parkinson-kór preklinikai szakaszának és a betegséget meghatározó α -synuclein terjedési mechanizmusának vizsgálata egy speciális élethelyzetű csoportba sorolható egyének bevonásával.
- 2.3. A Creutzfeldt-Jakob betegséget jellemző kóros prion proteinnek vizsgálata a nervus vagus érintettség szempontjából, a sporadikus és a genetikai formák terjedési mechanizmusának vizsgálata céljából.

3. Módszerek

3.1. Herpes simplex vírus 1 encephalitis és neurosyphilis tanulmány

Az eseteket az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Neuropatológiai Laboratóriumának archívumából válogattuk be, retrospektív adatgyűjtést végeztünk. A demográfiai és klinikai adatokat a rendelkezésre álló orvosi dokumentációk és feljegyzések alapján gyűjtöttük össze.

3.2. Hajléktalan populációt érintő tanulmány

Intézetünkben 2017.11.24.-2018.02.13. közötti időszakban olyan 39 férfi és 6 női elhunyt esetét dolgoztuk fel, ahol a FEANTSA ETHOS kritériumait kimerítve tartós fedélnélküliség/lakástalanság szerepelt. A holttestek boncolása során a rutintól eltérően egészben került biztosításra az agyállomány és a gerincvelő, valamint a belső szervekből, páros szervek esetében a jobb és bal oldalról egyaránt történt mintavétel.

3.3. Creutzfeldt-Jakob betegség tanulmány

Kutatásunk során 3 különböző kohorszból vettünk mintákat, összesen 405 esetet vizsgáltunk. A mintákat az osztrák és a magyar prion surveillance központ, valamint a spanyol biobank eseteiből válogattuk be.

Mindhárom kutatásunk során különféle festési módszereket végeztünk immunhisztokémiai vizsgálatok mellett.

4. Eredmények

4.1. Herpes simplex vírus 1 encephalitis és neurosyphilis tanulmány

4.1.1. HSV-encephalitis

- A HSV-encephalitisben szenvedő betegek (össz esetszám= 13, 6 nő és 7 férfi) halálakor az átlagéletkor 53 ± 12 év (tartomány 24–66 év) volt.
- Hat betegnél nagyon akut és rövid időtartamú volt a fertőzés, 9–45 napos túlélési idővel, míg öt betegnél krónikus fertőzés és hosszabb, 7 hónap–6 év közötti túlélési időtartamok voltak rögzíthetőek.

- Klinikai adataikban dominálón viselkedésbeli zavarok, nyelvi zavarok, motoros zavarok kerültek rögzítésre.
- A HSV-encephalitis klinikai diagnózisával rendelkező esetekben a hosszabb túléléssel (≥ 7 hónap) rendelkező egyéneknél makroszkóposan mikrovérzéses léziók vagy cisztás atrófia mutatkozott
- A mikroszkópos vizsgálat során változó mértékben az alábbi elváltozásokat figyeltük meg: mikrovérzések, mikrogliá nodulusok, perivascularis lymphocytás infiltráció, nekrotikus léziók.
- 13 esetből 8 esetben észleltünk neuronális AT8-immunreaktivitást és neuropil szálakat HSV encephalitis esetekben. Három esetben AT8-immunreaktivitást észleltünk olyan régiókban, ahol gyulladás is megfigyelhető volt. Négy HSV-encephalitiszes esetben Thal-féle 1. fázisnak megfelelő A β lerakódást találtunk.

4.1.2. Neurosyphilis

- Minden vizsgált agyi régióban markáns leptomeningeális és parenchymális gyulladás jellemezte.
- Klinikai adataikban a dementia dominált.

- A 23 esetből 19 esetben figyeltünk meg neuronális AT8-immunreaktivitást és neuropil szálakat. 14 esetben a várt Braak NFT stádiumtól eltérő régiók is érintettek voltak.
- A 23 esetből ötben corticalis ARTAG egyértelműen diagnosztizálható volt.
- Tizenegy esetben találtunk változó sűrűségű és anatómiai eloszlású A β plakkokat.
- Két esetben α -synuclein lerakódások is megfigyelhetőek voltak.
- A szürke- és fehérállományban perivascularis gyulladás, néhány esetben amyloid angiopathia, valamint számos esetben corticalis és subcorticalis infarktus volt azonosítható.

4.2. Hajléktalan populációt érintő tanulmány

- A hajléktalan kohorszból 44 eset felelt meg a beválasztási kritériumainknak, ebből 6 nő és 38 férfi volt, 58 év átlagéletkorral.
- A 44 vizsgált esetből 3 esetben sikerült a központi idegrendszerben Lewy-patológia fennálltát igazolnunk. Mindhárom eset férfi nemű volt, életkoruk 56-60 év közötti tartományba esett. A halál oka mindhárom

vizsgált személy esetében hypothermia volt. Az egyik esetben Braak 2. stadium, a további két esetben Braak 4-es stadium igazolódott.

- A perifériás mintákban Lewy-patológia fennálltát nem tudtuk igazolni.

4.3. Creutzfeldt-Jakob betegség tanulmány

- 405 esetből, az elsődleges szűrés során 192 olyan esetet találtunk, ahol a medulla oblongata kimetszésében nervus vagus részlete is azonosítható volt.
- A 192 esetből 162 esetben *sCJB* volt igazolható.
- 30 esetében *gCJB* volt megerősíthető.
- Azokban az esetekben, ahol a PrP^{Sc} pozitív eredményt mutatott a nervus vagus perifériás szegmensében, mind sporadikus, mind genetikai CJB esetekben a pozitivitás intraparenchymalisan végig volt követhető egészen a nervus vagus dorsalis motoros nucleusáig.
- A genetikai esetek közül kettőben rendelkezésre álló gastrointestinalis metszetek nem mutattak pozitivitást.
- A VV-2 *sCJB* esetekben, az összes PrP antitesttel durva aggregátumképződést figyeltünk meg a nervus vagus extracerebrális részében. Ezzel szemben *gCJB* eseteiben,

a PrP^{Sc} immunreaktivitás finom pozitivitást mutatott az idegben 12F10 és KG9 antitestekkel is.

- A Chi² próba szignifikáns különbséget mutatott a molekuláris csoportok között.

5. Következtetések

- 1) A *HSV encephalitis és neurosyphilis* tanulmányunkban az alábbiakat igazoltuk:
 - a) A központi idegrendszert is érintő fertőzések a neurodegeneratív betegségekre jellemző kóros fehérje lerakódással társulhatnak.
 - b) Saját vizsgálatunk során elsődlegesen kóros tau patológia igazolódott, egyéb patológia (TDP-43 és α -synuclein) jelenléte nem volt jelen.
 - c) Eredményünk alapján feltételezhető, hogy exogén ártalom esetében elsődlegesen a cytoskeletális tau protein reagál.
- 2) A *hajléktalan populációt* érintő tanulmányunkban az alábbiakat igazoltuk:

- d) Az ismert populációs tanulmányokhoz képest, ebben a speciális vizsgálati csoportban korábbi életkorban igazoltuk a PK-hoz asszociált α -synuclein lerakódását.
 - e) Ugyanakkor tanulmányunk során csak a központi idegrendszerben tudtuk igazolni kóros α -synuclein (Lewy-patológia) jelenlétét, a splanchnikus régióban ezt nem tudtuk alátámasztani.
 - f) Saját vizsgálati csoportunkban a kórkép primer központi idegrendszeri eredetű lehet („CNS”-first) Ez azonban nem zárja ki azon további felvetésünk lehetőségét, hogy a szociális háttér és a környezeti körülmények befolyásolják a betegség létrejöttét.
- 3) Az ***emberi prionbetegségek*** tanulmányunkkal kapcsolatos következtetések:
- g) A sporadikus CJB egy molekuláris altípusában (VV2) a nervus vagusban is igazolni tudtuk a kóros PrP jelenlétét.
 - h) Ez utalhat arra is, hogy sporadikus esetekben is indulhat a betegség a perifériáról, innen terjedve a központi idegrendszer felé.

6. Saját publikációk jegyzéke:

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

1. **Danics, K., Forrest, S. L.,** Kapas, I., Erber, I., Schmid, S., Törő, K., Majtenyi, K., & Kovacs, G. G. (2021). Neurodegenerative proteinopathies associated with neuroinfections. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria 1996)*, 128 (10), 1551–1566.

<https://doi.org/10.1007/s00702-021-02371-7>

Impakt faktor: 3,85

Krisztina Danics and Shelley L. Forrest contributed equally.

2. Kresl, P., Rahimi, J., Gelpi, E., Aldecoa, I., Ricken, G., **Danics, K.,** Keller, E., & Kovacs, G. G. (2019). Accumulation of prion protein in the vagus nerve in creutzfeldt-jakob disease. *Annals of Neurology*, 85(5), 782–787. <https://doi.org/10.1002/ana.25451>

Impakt faktor: 9,037

3. **Danics, K., Naomi P. Visanji,** Shojiro Ichimata, Sarika Mathur, Gabriella Sára-Klaus, Kovacs, G.G. (2023) Prevalence and distribution of Lewy pathology in a homeless population. *The Canadian Journal of*

Neurological

Sciences,

<http://doi.org/10.107/cjn.2023.291>

Impakt factor: 3,2

Krisztina Danics and Naomi P. Visanji are contributed equally.

Disszertációtól független közlemények:

1. Kovacs, G. G., Andreasson, U., Liman, V., Regelsberger, G., Lutz, M. I., **Danics, K.**, Keller, E., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2017). Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes: a neuropathology-based cohort. *European Journal of Neurology*, 24(11), 1326–e77. <https://doi.org/10.1111/ene.13389>
IF: 4,621
2. Bokor, J., **Danics, K.**, Bencze, E., Keller, E., & Szollosi, Z. (2017). A single-centre review of suspected sudden infant death cases. *Medicine, science, and the law*, 57(2), 84–90. <https://doi.org/10.1177/0025802417704599>
IF: 0,589

3. Bokor, J., **Danics, K.**, Keller, E., & Szollosi, Z. (2018). Time-dependent changes in kidney histopathology in ethylene glycol poisoning. *Medicine, Science, and the Law*, 58(4), 257–260. <https://doi.org/10.1177/0025802418795352>
IF: 0,532
4. Cseh, E. K., Veres, G., **Danics, K.**, Szalárdy, L., Nánási, N., Klivényi, P., Vécsei, L., & Zádori, D. (2019). Additional value of tau protein measurement in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. A tau fehérje meghatározás kiegészítő szerepe a Creutzfeldt-Jakob betegség diagnosztikájában. *Ideggyógyászati szemle*, 72(1-2), 39–47. <https://doi.org/10.18071/isz.72.003>
IF: 0,337
5. Wurm, R., Klotz, S., Rahimi, J., Katzenschlager, R., Lindeck-Pozza, E., Regelsberger, G., **Danics, K.**, Kapas, I., Bíró, Z. A., Stögmann, E., Gelpi, E., & Kovacs, G. G. (2020). Argyrophilic grain disease in individuals younger than 75 years: clinical variability in an under-recognized limbic tauopathy. *European Journal of Neurology*, 27(10), 1856–1866. <https://doi.org/10.1111/ene.14321>
IF: 6,089

6. Szecsi, A., **Danics, K.**, Kondracs, A., & Szollosi, Z. (2020). Traumatic Axonal Injury: A Case Report. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, *41*(3), 211–212. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000587>
7. Balicza, P., Bencsik, R., Lengyel, A., Gal, A., Grosz, Z., Csaban, D., Rudas, G., Danics, K., Kovacs, G. G., & Molnar, M. J. (2020). Novel dominant MPAN family with a complex genetic architecture as a basis for phenotypic variability. *Neurology.Genetics*.*6*(5), e515.<https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000515> IF: 3,485
8. **Danics, K.**, Pesti, A., Törő, K., Kiss-Dala, N., Szlávik, J., Lakatos, B., Radnai, A., Balázs, T., Bacskai, M., Dobi, D., Várkonyi, T., Glasz, T., Lotz, G., Kiss, A., Schaff, Z., & Vályi-Nagy, I. (2021). A COVID-19-association-dependent categorization of death causes in 100 autopsy cases. *GeroScience*, *43*(5), 2265–2287. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00451-w> IF: 7,581
9. Schaff, Zs., **Danics, K.**, Pesti, A., Lotz, G., Várkonyi, T., Dobi, D., Vályi-Nagy, I., Törő, K., Glasz, T., Kiss, A. (2021) Halálok SARS-CoV-2 fertőzésben:

vírusfertőzésben vagy vírusfertőzéssel? *Scientia et Securitas*, 2:1 pp. 94-99., 6 p.

<https://doi.org/10.1556/112.2021.00002>

10. Lotz, G., Danics, K., Pesti, A., Várkonyi, T., Dobi, D., Vályi-Nagy, I., Törő, K., Glasz, T., Kiss, A., Schaff, Zs. (2021) A Covid-19-betegség okozta szervi károsodások patológiája. *Klinikai Onkológia*, ISSN 2064-5058, 8:3 pp. 211-218., 8p.

11. Skoda, R., Fülöp, G., Csulak, E., Danics, K., Törő, K., Bokor, L., Bárczi, Gy., Merkely, B., Becker, D. (2021) The secondary effect of the first wave of COVID-19 and its consequences on myocardial infarction care in a high volume Hungarian cardiovascular centre. *Cor et Vasa*, 63(3):345-349. <https://doi.org/10.33678/cor.2020.101>

12. Pesti, A., **Danics, K.**, Glasz, T., Várkonyi, T., Barbai, T., Reszegi, A., Kovalszky, I., Vályi-Nagy, I., Dobi, D., Lotz, G., Schaff, Z., & Kiss, A. (2023). Liver alterations and detection of SARS-CoV-2 RNA and proteins in COVID-19 autopsies. *GeroScience*, 45(2), 1015–1031. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00700-6>

IF: 5,6

13. Kugler, S., Tőkés, A. M., Nagy, N., Fintha, A., **Danics, K.**, Ságghi, M., Törő, K., Rácz, G., & Nemeskéri, Á.

(2023). Strong desmin immunoreactivity in the myocardial sleeves around pulmonary veins, superior caval vein and coronary sinus supports the presumed arrhythmogenicity of these regions. *Journal of Anatomy*, 10.1111/joa.13947. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/joa.13947>

IF: 2,4

ΣIF: 47,321