

BIOLOGICKÉ MARKERY NEURODEGENERATIVNÍCH PROTEINOPATIÍ: BIOMARKERY PARKINSONSKÝCH SYNDROMŮ V MOZKOMÍŠNÍM MOKU

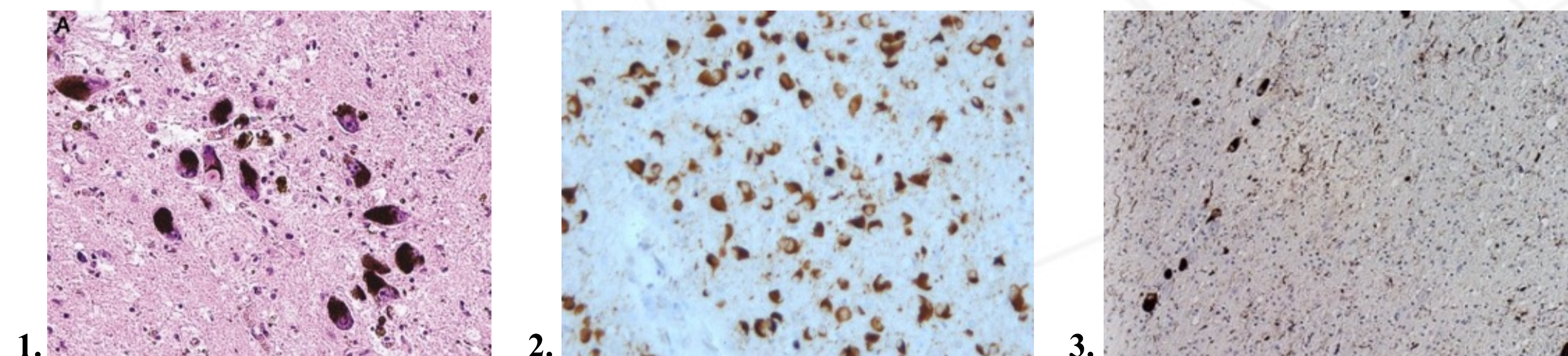
Autor: **Aneta Kupcová**

Školitel: **doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN**

Neurologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Úvod

V rámci neurodegenerativních proteinopatií manifestujících se parkinsonským syndromem jsou nejčastější **synukleinopatie** a **tauopatie**. K synukleinopatiím jsou řazeny **Parkinsonova nemoc** (PN) a **multisystémová atrofie** (MSA). Jejich morfoloickým podkladem jsou neuronální nebo oligodendroglální inkluze (obrázek 1 a obrázek 2), které jsou tvořeny patologicky konformovaným alfa-synukleinem. K tauopatiím jsou řazeny progresivní **supranukleární paralýza** (PSP) a **kortikobazální degenerace** (CBD). Jejich morfoloickým podkladem jsou inkluze tvořené hyperfosforylovaným tau proteinem (obrázek 3). Klinické obrazy těchto jednotek jsou velmi heterogenní, často dochází k překrývání příznaků a stanovení přesné diagnózy, zejména v časných fázích onemocnění je velmi obtížné. Definitivní diagnóza je většinou určena až post-mortem neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně. To je hlavním důvodem současné snahy identifikovat vhodné biomarkery, které by mohly přesnost klinické diagnostiky zlepšit.



Obrázek 1. Neuronální inkluze tvořené abnormálně konformovaným α -synukleinem (Lewyho tělíska) u PN

Obrázek 2. Gliální cytoplazmatické inkluze tvořené abnormálně konformovaným α -synukleinem u MSA

Obrázek 3. Depozita hyperfosforylovaného tau-proteinu u PSP

Cíle

Cílem práce bylo zjistit, zda lze s pomocí standardně používaného stanovení hladin hlavních proteinů v mozkomíšním moku (CSF) a jejich vzájemných poměrů, vzájemně odlišit jednotlivé klinické jednotky (PN, MSA, PSP, CBD) nebo hlavní skupiny proteinopatií; synukleinopatie a tauopatie.

Hlavní proteiny v CSF

- **Alfa synuklein** (α -syn) je protein vyskytující se v presynaptických zakončeních v oblasti celého mozku. Jeho funkce není zcela jasná, nicméně se uvažuje o jisté roli při kontrole uvolňování neurotransmiterů. Při synukleinopatiích je alfa synuklein modifikován a následné produkty jsou příčinou patogeneze.
- **Tau** je protein podílející se na integritě neuronu. Během neurodegenerativního procesu dochází k jeho hyperfosforylaci na p-tau a protein ztrácí vazebnou afinitu. Měříme také jeho totální hodnotu (t-tau).
- **Těžké řetězce neurofilament** (pNF-H) jsou proteiny, vyplavující se do CSF při axonálním poškození neuronu.

Metodika

Pro měření koncentrace proteinů v CSF byla použita standardní sendvičová ELISA (Biovendor, IBL, Euroimmun). CSF hladiny a jejich poměry byly vzájemně srovnány mezi skupinami pacientů s PN (n=54), MSA (n=20), PSP (n=19), CBD (n=6) a kontrolní skupinou (n=52). K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Soubory byly porovnány v kvantitativních parametrech pomocí Kruskal-Wallisova testu s post-hoc testy podle Dunnové. Normalita dat byla posouzena pomocí Shapiro-Wilkova testu. Všechny testy byly dělány na hladině signifikance **0,05**.

Výsledky

Ve srovnání s kontrolami byly prokázány signifikantně nižší hladiny α -syn ve skupině MSA a PSP, signifikantně nižší poměr α -syn/t-tau ve skupině MSA, PSP a CBD, signifikantně nižší poměr α -syn/p-tau ve skupině PN, PSP a MSA a signifikantně vyšší poměr pNF-H/ α -syn u MSA. Při srovnání mezi klinickými jednotkami byly prokázány signifikantně nižší poměry α -syn/t-tau a α -syn/p-tau a signifikantně vyšší poměr pNF-H/ α -syn ve skupině MSA oproti PN. Při srovnání mezi synukleinopatiemi a tauopatiemi nebyl prokázán signifikantní rozdíl v žádném ze sledovaných parametrů.

	α -syn / t-tau	α -syn / p-tau	pNF-H / α -syn
p hodnota (PN a MSA)	0,0002	0,022	0,005

Závěr

Použitím současně dostupných laboratorních metod nelze spolehlivě rozlišit uvedené klinické jednotky, s výjimkou **MSA** a **PN**. Zlepšení by mohlo přinést zavedení ultrasenzitivních laboratorních metod, schopných detekce jiných konformačních forem uvedených proteinů jako jsou oligomerní, fosforylovaný nebo pro-agregující formy α -syn či jiné formy p-tau.