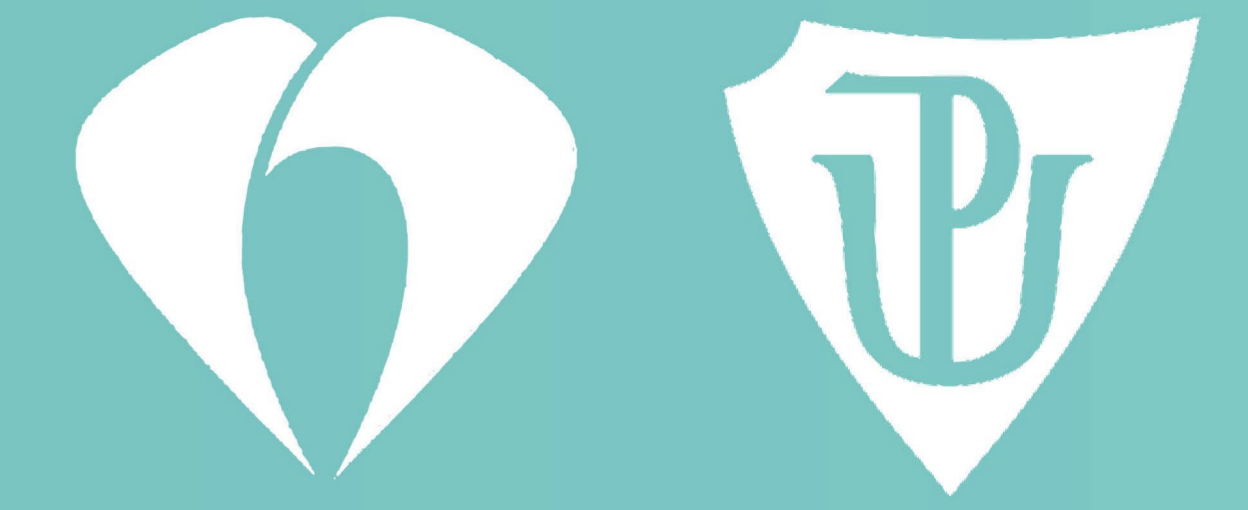


# BIOLOGICKÉ MARKERY NEURODEGENERATIVNÍCH PROTEINOPATIÍ: LIKVOROVÉ BIOMARKERY ALZHEIMEROVY DEMENCE



Autor: **Strnadová Tereza** Školitel: **doc. MUDr. Menšíková Kateřina, Ph.D.** Neurologická klinika LF UP v Olomouci a FNOL

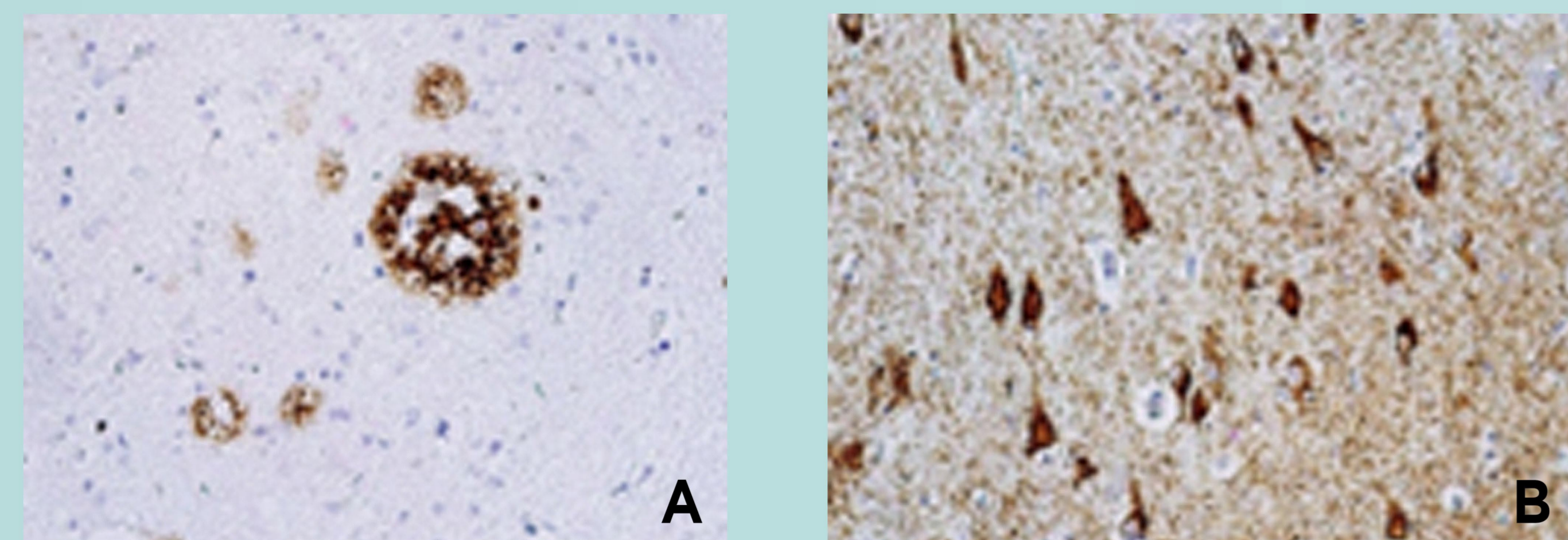
## ÚVOD

Alzheimerova demence (AD) je neurodegenerativní onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem je progredující demence. Hlavním patogenetickým mechanismem je hromadění abnormálně konformovaných proteinů v mozkové tkáni, které vytváření specifické inkluze. Hlavními proteiny jsou v případě AD  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) a tau protein (t-tau, p-tau) (obr. 1). Hromadění patologických proteinů je doprovázeno změnami jejich hladin v mozkomíšním moku (CSF). Jejich stanovení tak lze využít v diagnostice a diferenciální diagnostice tohoto onemocnění. Význam má dále stanovení hladin těžkých řetězců neurofilament (p-NFH), které odrážejí míru axonálního poškození. Roli, která nebyla ještě zcela objasněna, mají u neurodegenerací obecně i další proteiny, zejména clusterin, chromogranin a tryptofan.



## CÍLE

Cílem práce bylo zjistit, zda hladiny hlavních proteinů u AD v mozkomíšním moku (CSF) korelují s délkou a tíží onemocnění a zda se v patogenezi AD účastní i další proteiny, které nebyly dosud s tímto onemocněním spojovány.



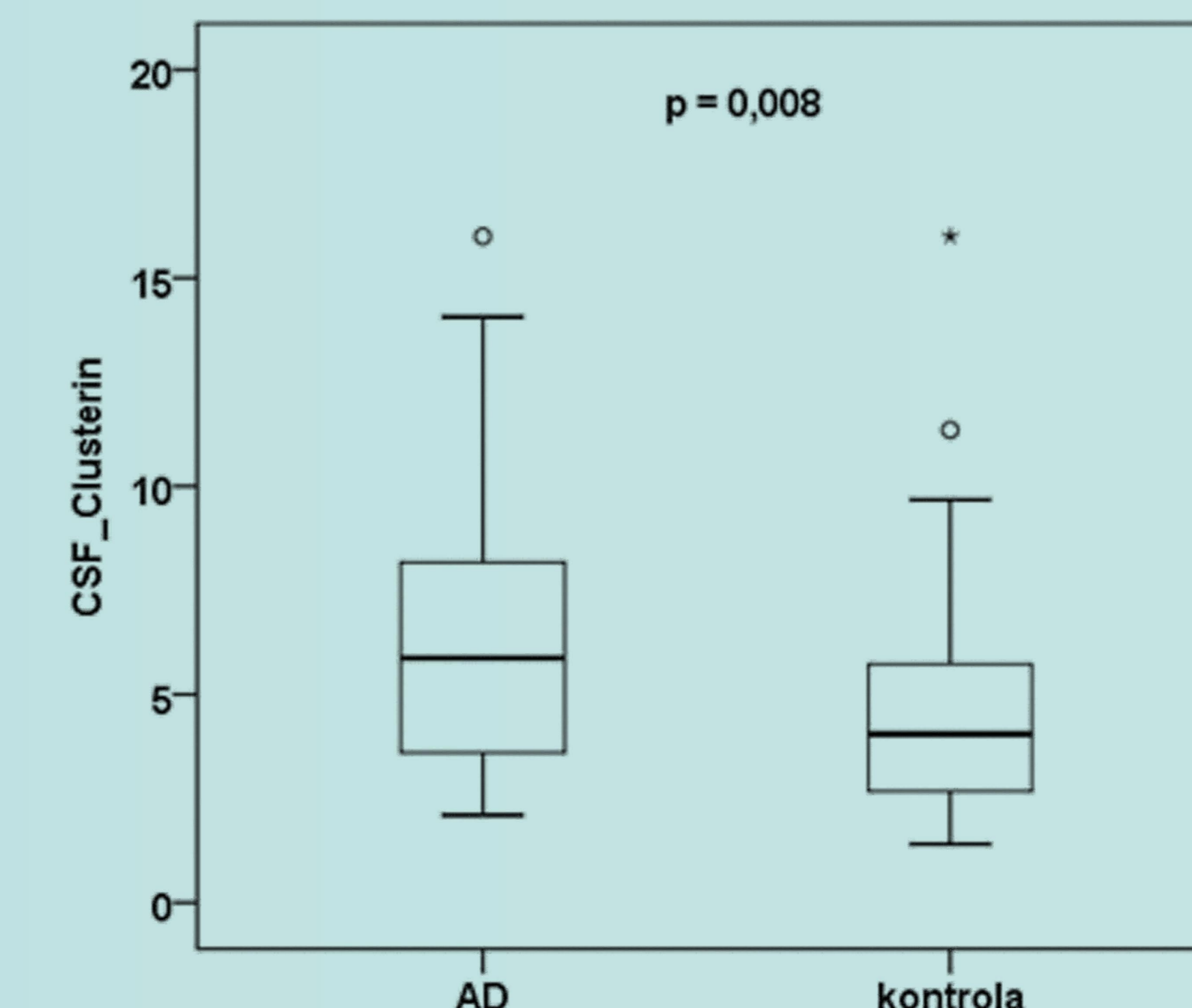
**Obrázek 2.** Neuropatologické změny u Alzheimerovy nemoci.

(**A**) Neuritické plaky v temporálním kortexu obsahující  $A\beta$ ; imunohistochemické barvení protilátkou proti  $A\beta$ ; zvětšení 400x. (**B**) Neurofibrilární klubka, pretangles a threads v hipokampu; imunohistochemické barvení protilátkou proti phospho-tau (AT8); zvětšení 400x.

**Tabulka 1.** Závislost neurodegenerativních markerů v CSF na délce a tíži onemocnění

		Délka trvání onemocnění (měsíce)	MMSE	ACE-R (počet bodů)
CSF_t-tau	Correlation Coefficient	0,097	-0,044	-0,059
	p	0,581	0,801	0,738
CSF_p-tau	Correlation Coefficient	-0,050	0,150	0,110
	p	0,775	0,389	0,528
CSF_ $\beta$ amyloid	Correlation Coefficient	0,002	0,129	0,187
	p	0,990	0,460	0,282
t-tau/ $A\beta$	Correlation Coefficient	0,070	-0,184	-0,231
	p	0,690	0,290	0,182
p-tau/ $A\beta$	Correlation Coefficient	-0,045	0,008	-0,050
	p	0,798	0,965	0,775
CSF_fosforyl neurofilamenta	Correlation Coefficient	-0,193	-0,295	-0,287
	p	0,266	0,086	0,095

**Obrázek 3.** Hladina clusterinu v CSF u pacientů s AD ve srovnání s kontrolní skupinou.



## METODIKA

Hladiny neurodegenerativních markerů (t-tau, p-tau,  $\beta$ -amyloid, t-tau/ $A\beta$ , p-tau/ $A\beta$  a fosforylovaná neurofilamenta) v CSF byly vyšetřeny u pacientů s AD (n=35) a srovnány s délkou trvání a s tíží onemocnění kvantifikovanou pomocí neuropsychologických testů MMSE a ACE-R. Dále bylo provedeno srovnání hladin dalších markerů (tryptofan, clusterin a chromogranin) mezi pacienty s AD (n=35) a kontrolami (n=33) a jejich následná korelace s uvedenými neurodegenerativními markery ve skupině pacientů s AD. K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 23 (Mann-Whitney U test a Spearmanova korelační analýza). Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

## VÝSLEDKY

Ve skupině pacientů s AD nebyla prokázána signifikantní závislost mezi hlavními neurodegenerativními markery v CSF a délkou a tíží onemocnění. U pacientů s AD byla prokázána signifikantně vyšší hladina clusterinu ve srovnání s kontrolním souborem (p = 0,008). Ve skupině s AD byl prokázán signifikantně vyšší věk než v kontrolní skupině (p < 0,0001).

## ZÁVĚR

Jelikož hladiny hlavních proteinů AD nezávisí na délce trvání a tíží onemocnění, lze je využít v diagnostice a diferenciální diagnostice AD již v časných fázích onemocnění. Z pilotní studie se zdá, že roli v rozvoji neurodegenerace u AD má rovněž clusterin. Jeho význam bude dále studován na větším souboru pacientů s různými typy neurodegenerativních demencí.