

"Ocena przydatności białek stanu zapalnego w diagnostyce choroby Alzheimera"

STRESZCZENIE

Choroba Alzheimera (AD) jest jedną z najczęstszych przyczyn demencji w Polsce i na świecie. Pomimo znaczących postępów w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych wciąż brakuje specyficznych biomarkerów, które odzwierciedlałyby molekularne mechanizmy tej choroby. Choć etiologia choroby Alzheimera nie została jeszcze w pełni wyjaśniona, zidentyfikowano kilka kluczowych czynników, które znacząco wpływają na jej rozwój. Do charakterystycznych cech histopatologicznych AD zalicza się pozakomórkowe blaszki amyloidowe zbudowane z amyloidu β oraz zwyrodnienie włóknkowe, którego podstawą jest hiperfosforylowane białko tau.

Pomimo istniejących w literaturze danych dotyczących roli neurozapalenia w patogenezie AD, brakuje jak dotychczas prac oceniających zależność stężenia białek stanu zapalnego w kontinuum patologii amyloidu beta, czy też białka Tau oraz analizy zmian stężeń wyżej wymienionych białek w zależności od stadium rozwoju choroby. Stąd też celem niniejszej rozprawy było zbadanie wybranych białek związanych z procesem zapalnym (pro- i przeciwzapalnych) u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych (w tym osób chorych na chorobę Alzheimera (AD) i łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI)) w odniesieniu do stężeń tych białek w grupie osób bez zaburzeń poznawczych, a także porównanie stężeń badanych białek ze wskaźnikami nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych oraz stężeniami klasycznych biomarkerów AD w różnych stadiach choroby, jak również analiza przydatności klinicznej badanych białek jako potencjalnych biomarkerów mogących mieć zastosowanie w diagnozowaniu oraz ocenie progresji AD.

Glikoproteina, białko czerniaka nieprzerzutowego B (GPNMB), YKL-40, lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów (NGAL), CXCL11, sTREM1 i sTREM2 zostały ocenione metodami immunologicznymi (tj. klasyczną metodą ELISA oraz technologią multiplexingu xMAP na platformie Luminex 200) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) pacjentów z MCI, AD oraz osób z grupy kontrolnej bez zaburzeń poznawczych.

W wyniku przeprowadzonych badań wykazano, iż rozwijający się stan zapalny, a wraz z nim wzrost stężenia takich białek jak GPNMB, NGAL i CXCL11 już we wczesnych okresach choroby (etap MCI), może być jednym z kluczowych mechanizmów sprzyjających progresji choroby. Ponadto zaobserwowana we wczesnych stadiach rozwoju AD lepsza przydatność diagnostyczna GPNMB (wartość AUC) w porównaniu do białka amyloidu oraz podwyższone stężenie GPNMB w grupie $A\beta$ (+) wskazują na potencjalną przydatność diagnostyczną tego białka w AD. Śledzenie dynamiki zmian stężeń białek stanu zapalnego uwalnianych z neutrofilii

(NGAL, CXCL11) w połączeniu z oceną klasycznych biomarkerów u pacjentów z MCI może pozwolić na poprawę wczesnej diagnostyki choroby Alzheimera, przy czym w zaawansowanym stadium choroby aktywacja białek przeciwzapalnych (tj. GPNMB, sTREM2) wydaje się być kluczowym mechanizmem ochronnym przed rozwojem patologii białka Tau.

9.12. 2024 Julia Dawydiuk