

Streszczenie

Synapsy i plastyczność synaptyczna umożliwiają sprawną komunikację między neuronami w mózgu, co leży u podstaw procesów poznawczych, takich jak pamięć i uczenie się. Upośledzenie tych procesów jest istotnym czynnikiem cechującym choroby neurodegeneracyjne, a szczególnie chorobę Alzheimera (AD). AD stanowi ok. 60-70% wszystkich postaci demencji. Pomimo wieloletnich badań choroba wciąż jest nieuleczalna. Co więcej, długi okres przedkliniczny charakteryzujący się brakiem widocznych objawów klinicznych uniemożliwia odpowiednio wczesne jej wykrycie. Coraz większą rolę w poprawie diagnostyki tej choroby odgrywają biomarkery oceniane w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), które stanowią dowód *in vivo* powstających wczesnych zmian neuropatologicznych. Upośledzenie plastyczności i transmisji synaptycznej jest jednym z najwcześniejszych zaburzeń neuropatologicznych w AD, spowodowanym przez złoże amyloidu- β , takie jak oligomery ($A\beta_o$) lub blaszki starcze, które są jedną z głównych cech AD. Utrata połączeń synaptycznych i kolców dendrytycznych w wyniku neuropatologii $A\beta$ może być wykrywana i monitorowana przez detekcję białek synaptycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Dlatego też, badanie białek o wyspecjalizowanych funkcjach związanych z transmisją i plastycznością synaptyczną wydaje się istotnym kierunkiem badań, które mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej.

Celem przeprowadzonych badań w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena ilościowa oraz analiza potencjalnej użyteczności diagnostycznej wybranych białek odzwierciedlających zaburzenia plastyczności synaptycznej w przebiegu choroby Alzheimera, oraz łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI). Neurogranina (Ng), receptor neuronalnej pentraksyny (NPTXR) i białko wiążące kwasy tłuszczowe 3 (FABP3) 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. Ponadto przeprowadzono analizę bioinformatyczną z wykorzystaniem Gene ontology (GO) enrichment w celu określenia ewentualnych zależności między procesami biologicznymi patologii synaptycznej leżącej u podstaw AD, funkcjami molekularnymi a wybranymi białkami odzwierciedlającymi patologię synaptyczną i aksonalną na poziomie komórkowym.

Badania wykazały istotnie podwyższone stężenie Ng zarówno w grupie AD, jak i MCI w porównaniu z grupą kontrolną bez zaburzeń poznawczych (CTRL). Podczas gdy, stężenie NPTXR w PMR było istotnie niższe u pacjentów z AD i MCI w porównaniu z grupą CTRL. W grupie pacjentów z AD zaobserwowaliśmy znamienne wyższe stężenie białka FABP3 w PMR w porównaniu do MCI i CTRL. Największe pole pod krzywą (AUC) zaobserwowano dla współczynnika NPTXR/Ng w porównaniu z MCI i CTRL (AUC=0.974). Najwyższe AUC wśród wszystkich porównywanych grup okazało się dla stosunku $A\beta_{42}/Ng$, szczególnie pomiędzy pacjentami z MCI w porównaniu z AD (AUC=0.909).

Bioinformatyczna analiza wspólnych procesów biologicznych na podstawie terminów Gene Ontology (GO) dla potencjalnych i klasycznych biomarkerów wykazała, że zarówno "modulacja chemicznej transmisji synaptycznej", jak i "regulacja sygnalizacji transsynaptycznej" są wspólne dla Ng, NPTXR, Tau i A β . Dzięki zastosowaniu bioinformatyki do danych eksperymentalnych można poszerzyć zrozumienie i interpretację wyników w kontekście funkcji biologicznych badanych białek.

Podsumowując, w badaniach zawartych w niniejszej rozprawie doktorskiej wykazano, iż Ng, NPTXR, współczynnik Ng/NPTXR oraz FABP3 mogą stanowić obiecujące biomarkery odzwierciedlające procesy związane z dysfunkcją synaptyczną. Ponadto, połączenie wyników badań potencjalnych, nowych biomarkerów z analizą wzbogacenia GO wydaje się szczególnie obiecujące dla rozwoju nowych celów badawczych oraz terapeutycznych.