

punkce. V popředí zájmu je snaha stanovovat markery neurodegenerace z krve a nalezení a validizace markerů ostatních neurodegenerativních onemocnění. Kromě markerů specifických pro daný neuropatologický proces jsou ve výzkumu i klinické praxi měřeny látky kvantifikující neurodegeneraci, zánět, poruchu metabolických drah či mitochondriální dysfunkci (Delaby et al., 2023).

Následující text shrnuje praktické poznatky o aktuálně dostupných a o nových biomarkerech, které se používají ve výzkumu, a je předpoklad jejich uvedení do klinické praxe.

Krevní biomarkery a nové metody měření

Výzkum biomarkerů se dlouho zaměřoval na analýzu z mozkomíšního moku, důvodem je anatomická a funkční souvislost s procesy odehrávajícími se v mozkové tkáni a s tím spojená vyšší koncentrace specifických proteinů v porovnání s krví (Delaby et al., 2023). Dosavadní výzkum potvrdil výraznou klinickou užitečností markerů amyloidové a tau patologie. Širokému rozšíření a eventuálnímu nasazení v rámci populačního screeningu brání invazivita lumbální punkce. To vedlo ke snaze o validizaci markerů neurodegenerace v krvi (Delaby et al., 2023).

I když se proteiny z mozkomíšního moku dostávají do krevního oběhu, stanovení a interpretace jejich hladin je mnohdy obtížná. Důvodem je nízká koncentrace způsobená nařazením proteinu či jeho rychlou degradací krevními enzymy, vazba analytů na proteiny plazmy znemožňující přesné měření standardními metodami ELISA, a také interakce analytických metod se sérovými protilátkami. Část proteinů jako například amyloid prekurzorový protein jsou navíc syntetizovány i mimo centrální nervový systém, což dále komplikuje interpretaci (Toombs et Zetterberg, 2020). Průlom ve validizaci krevních biomarkerů přineslo zavedení ultrasenzitivních metod umožňujících detekci analytů na úrovni několika málo molekul, jako například metoda Simoa (z angl. single molecule array) či imunoprecipitace a hmotnostní spektrometrie (Toombs et Zetterberg, 2020). Rozšíření těchto metod omezuje jejich přístrojová náročnost, vysoká pořizovací cena a potřeba adaptace stávajících laboratorních postupů.

Biomarkery specifické pro Alzheimerovu nemoc

Na neuropatologické úrovni je AN definována hromaděním beta amyloidu 42 (Aβ42) s tvorbou beta amyloidových plaků, následovaných po několika letech intracelulární akumulací hyperfosforylovaného tau proteinu (p-tau). Tyto změny postupně vedoucí k odumírání neuronů a následné mozkové atrofii manifestující se kognitivním deficitem začínají již mnoho let před klinickou manifestací. K potvrzení AN je vyžadováno ověření amyloidové i tau patologie za pomoci biomarkerů z mozkomíšního moku (alternativně pozitronovou emisní tomografií; PET) (Jack et al., 2018). V pokročilé fázi výzkumu je množství biomarkerů z krve, které však čeka-

jí na definitivní ověření klinické užitečnosti. Kromě markerů specifických pro AN patologii byly navrženy markery reflektující neurodegeneraci a další neuropatologické děje, které jsou přítomny u AN. Tyto markery nejsou specifické pro AN a slouží k upřesnění stadia onemocnění. Předpokládá se též jejich použití v monitoraci efektu nových léků (Delaby et al., 2023). V současnosti používané biomarkery a biomarkery v pokročilé fázi výzkumu jsou shrnuté v tabulce 1.

Markery amyloidové patologie

Přítomnost Aβ plaků je nutnou podmínkou neuropatologické diagnózy AN. Tyto změny se odráží i v tělních tekutinách. Z důvodu agregace v mozkové tkáni je u pacientů s AN

Tab. 1. Vybrané biomarkery používané v diagnostice Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerací v krvi a mozkomíšním moku

Biomarker	Interpretace
Aβ42 v MM	Základní marker AN patologie, snížen o 50 % u pacientů s AN, a to již v preklinickém stadiu. Změny Aβ42 předchází změny tau i p-tau.
Aβ40 v MM	Používá se výhradně v poměru s Aβ42, kdy zpřesňuje jeho diagnostickou užitečnost.
t-tau v MM	Základní marker neurodegenerace, u AN zvýšený již v časných klinických stadiích. Není zcela specifický pro AN. Výrazné zvýšení u prionových onemocnění.
p-tau181 v MM	Specifický marker neurodegenerace při AN, zvýšený již v časných klinických stadiích, specifický pro AN.
p-tau181, p-tau231 a p-tau217 v P/S	Specifické markery neurodegenerace při AN měřitelné v krvi. Nízké hladiny v P/S vyžadují použití ultrasenzitivních metod. Na ověření užitečnosti v rutinní klinické diagnostice a populačním screeningu se čeká.
Neurogranin v MM	Marker synaptické dysfunkce, navzdory ubikviternímu výskytu na synapsích je specificky zvýšen u AN, a nikoli u ostatních neurodegenerativních onemocnění. Koreluje s kognitivní dysfunkcí i standardními biomarkery AN.
NfL v MM i P/S	Nespecifický marker neuronálního poškození, zvýšen u AN, ostatních neurodegenerativních onemocnění i ostatních afekcí centrálního i periferního nervového systému. U AN predikuje rychlost progresu. Doporučený pro diferenciální diagnostiku organicky vs. funkčně podmíněných poruch v mladším věku. Ve stáří často zvýšen i u zdravých osob.
Protein 14-3-3	Marker rychlého zániku neuronů používaný v diagnostice Creutzfeldt-Jakobovy nemoci, u které je zvýšen. Není však zcela specifický – pozitivní i u cévní mozkové příhody, vaskulitidy či jiných procesů spojených s rychlým zánikem neuronů.
Patologický prionový protein měřený metodou RT-QuIC	Vysoce specifická metoda k diagnostice sporadické formy Creutzfeldt-Jakobovy nemoci. Standardem je měření v mozkomíšním moku. V procesu validizace jsou metody měření z nosních stěrů a jiných tělních tekutin.
α-synuklein měřený metodou RT-QuIC	Nadějná metoda k diagnostice synukleinopatií (Parkinsonova nemoc, multisystémová atrofie, demence s Lewyho tělísky). Vysoká prediktivní hodnota pro detekci synukleinopatií jako celku. Využitelnost v diferenciální diagnostice jednotlivých klinických syndromů v rámci synukleinopatií se intenzivně zkoumá. Vyžaduje specifické přístrojové vybavení.

Tučně označené biomarkery jsou již zavedené v klinické praxi a proplácené zdravotní pojišťovnou, ostatní biomarkery jsou zatím používány jen ve výzkumu. Aβ – beta amyloid; MM – mozkomíšní mok; NfL – lehká neurofilamenta; P/S – plazma/sérum; p-tau – hyperfosforylovaný tau protein; t-tau – celkový tau protein