

snížena hladina **Aβ42** v mozkomíšním moku o cca 50 %, a to již v časných klinických a pozdních preklinických stádiích onemocnění (Olsson et al., 2016). V mozkomíšním moku může být měřena i rozpustná forma amyloidu (**Aβ40**), která je produkována v rámci stejné metabolické dráhy, ale neukládá se v mozkové tkáni. Vzhledem k rozdílné interindividuální produkci amyloidu je v klinické praxi doporučeno použití poměru **Aβ42/40**, což tento nedostatek kompenzuje a dále zvyšuje diagnostickou přesnost, kdy korelace s vyšetřením amyloidovým PET se blíží 100 % (Zetterberg et Bendlin, 2020).

Velká snaha byla věnována validizaci markerů amyloidové patologie z krve. Vzhledem k výrazně nižší koncentraci Aβ přineslo nadějně výsledky až použití ultrasenzitivních metod měření. Zatím nejslibnější se jeví měření poměru Aβ42/40. I tak je u pacientů s AN tato hodnota redukována pouze o 14–20 % oproti zdravým kontrolám a existuje výrazný překryv mezi oběma skupinami, což zatím znemožňuje jejich použití v běžné klinické praxi (Zetterberg & Bendlin, 2020).

Současný výzkum se dále soustředí na stanovování plazmatických Aβ oligomerů – fragmentů Aβ specifických pro AN (Delaby et al., 2023).

Biomarkery tau patologie

Kromě ukládání amyloidu beta je AN charakterizována intraneuronální agregací celkového proteinu tau (**t-tau**) a jeho hyperfosforylované formy (**p-tau**), což se odráží zvýšenými hladinami obou proteinů v mozkomíšním moku. Tyto změny jsou spolu se snížením poměru **Aβ42/40** považovány za zlatý standard v biologické diagnostice AN. Zatímco zvýšení **p-tau** je považováno za relativně specifické pro AN, t-tau protein může být zvýšen (a to často velmi výrazně) i v jiných klinických situacích spojených s rychlým zánikem neuronů – např. po kraniotraumatu, cévní mozkové příhodě či u prionových onemocnění (Zetterberg et Bendlin, 2020). Aβ42, t-tau a p-tau tvoří tzv. triplet a jsou zlatým standardem v diagnostice AN a součástí aktuálních diagnostických kritérií (Albert et al., 2011; Bartoš et al., 2012). Diagnostická přesnost markerů tau patologie v mozkomíšním moku se dále zvyšuje hodno-

cením poměru mezi t-tau a p-tau popř. mezi p-tau a amyloidovými markery.

Změny t-tau jsou u AN měřitelné i v krvi, nicméně nevykazovaly dostatečnou senzitivitu a specifitu pro použití v klinické praxi či výzkumu. O to větší pozornost je nyní zaměřena na stanovení specifických forem p-tau z plazmy či séra. Zvýšení u pacientů s AN bylo detekováno u proteinů **p-tau181**, jehož hladina vysoce korelovala s hladinami v mozkomíšním moku, **p-tau231** a **p-tau217**. Výsledky studií svědčí pro vysokou senzitivitu i specifitu, a tedy i pro použitelnost jak v časné, tak i v diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění. I přes slibné výsledky existují rozpory mezi studii a na definitivní doporučení stran klinické praxe se zatím čeká (Delaby et al., 2023).

Biomarkery nespecifických procesů doprovázejících neurodegenerativní onemocnění

Kromě proteinů specifických pro jednotlivé neurodegenerativní procesy jsou v tělních tekutinách měřitelné i markery nespecifických procesů doprovázejících neurodegenerativní onemocnění.

Nejvíce prozkoumané a ve výzkumu používané jsou lehké řetězce neurofilament (**NfL**; neurofilament light chain protein). Jedná se o protein cytoskeletu, který se uvolňuje při poškození proteinů v centrálním i periferním nervovém systému. Jeho hladiny jsou detekovatelné v mozkomíšním moku i v krvi a vzájemně úzce korelují. Zvýšení NfL je nespecifické a je přítomné jak u neurodegenerativních onemocnění, tak i u dalších afekcí nervového systému (zánět, trauma, cévní mozkové příhody atd.). Nejvyšší hladiny NfL byly pozorovány u neurokognitivní poruchy v důsledku HIV, frontotemporální lobární degenerace (FTLD), vaskulární etiologie, amyotrofické laterální sklerózy a u atypických parkinsonských syndromů (Bridel et al., 2019). Hladina NfL predikuje rychlost progresu u pacientů s AN. Pro spolehlivé stanovení NfL v séru se v současné době doporučují ultrasenzitivní metody, v mozkomíšním moku je možnost měření standardní ELISA metodou (Fialová

et al., 2022). V současné době je doporučeno použití NfL pro diferenciální diagnostiku psychiatrických onemocnění (normální hladiny) vs. FTLD (zvýšeno) (Ducharme et al., 2020). Se vzrůstajícím věkem narůstají ve zdravé populaci hladiny tohoto proteinu a dochází k překryvům mezi zdravou populací a pacienty s AN, proto je klinická využitelnost nejvyšší u mladších pacientů. Další potenciální indikací je monitorace pacientů v čase event. monitorace účinnosti neuroprotektivní léčby (Delaby et al., 2023; Zetterberg et Bendlin, 2020). Longitudinální důkazy naznačují, že NfL v krvi může být užitečný nejen jako prognostický biomarker pro předvídaní rychlosti progresu neurodegenerace u pacientů s AN, ale také jako biomarker rizika vzniku patologických strukturálních a funkčních změn v mozku u kognitivně zdravých jedinců s vyšším rizikem rozvoje AN (např. u pacientů s hraničně patologickým amyloidem beta) (Jung et al., 2023). Na své definitivní místo v klinické praxi NfL protein zatím čeká.

Dalším nadějným biomarkerem je stanovení hladiny **neurograninu (Ng)** v mozkomíšním moku. Ač se jedná o marker synaptické dysfunkce a je zvýšený téměř výhradně u AN a zdá se relativně specifický pro toto onemocnění. Jeho hladiny korelují s kognitivním deficitem a tento vztah je silnější než u běžně užívaných biomarkerů AN (t-tau, p-tau) (Casaletto et al., 2017; Zetterberg et Bendlin, 2020).

Další potenciálně zajímavé markery jsou **biomarkery zánětu** – např. **gliální acidický fibrilární protein (GFAP)**, **YKL-40**, **TREM-2**. Společným znakem těchto zánětlivých markerů je jejich aktivace v důsledku preklinického hromadění Aβ v mozkové tkáni, proto jejich zvýšené hladiny značí Alzheimerovou patologii. Ve většině případů není ale toto zvýšení specifické pro AN a na své klinické využití teprve čekají.

Biomarkery v diagnostice nealzheimerovských neurodegenerací a prionových onemocnění

Biomarkery z tělních tekutin hrají klíčovou roli i v diagnostice **prionových onemocnění**. Pro sporadickou Creutzfeldt-Jakobovu nemoc (sCJD) je charakteristické patologické zvýšení proteinu **14-3-3 v mozkomíšním moku**. Tento