

Abstrakt

Objavy posledných rokov ukazujú, že porucha mitofágie sa podieľa na patofyziológii Alzheimerovej choroby (ACH) a ostatných neurodegeneratívnych ochorení. Štúdie na mozgových biopsiách pacientov s ACH, bunkových aj zvieracích modeloch ACH ukazujú, že na veku závislý pokles kapacity mitofágie významne prispieva k patológii ACH, a že hladiny proteínov súvisiacich s mitofágiou sú zmenené. Či sa však tieto zmeny odrážajú v biofluidoch jedincov s ACH, a či by proteíny účastniace sa mitofágie mohli byť potencionálnymi biomarkermi ACH, nie je známe. Cieľom diplomovej práce bolo porovnať hladinu markerov mitofágie v krvnom sére a mozgovomiechovom moku (CSF) pacientov v rôznych štádiách ACH s kognitívne zdravými kontrolami (CU) a určiť ich vzťah k miere postihnutia kognície a štandardným biomarkerom ACH (amyloid beta 42 (A β 42), celkového tau (T-tau) a tau fosforylovaného na threoníne 181 (P-tau181)). Preukázali sme, že u jedincov s ACH je narušená mitofágia, ktorá sa prejavuje zvýšenými hladinami PINK1 a BNIP3L (aktivátory mitofágie) a zníženými hladinami TFEB (hlavný regulátor lyzozomálnej biogenézy) v porovnaní s CU. Tieto zmeny boli navyše spojené s pokročilejšou patológiou ACH, ktorá sa prejavila zvýšenou pozitivitou biomarkerov ACH a postihnutím kognície.

Tieto výsledky naznačujú, že pri ACH dochádza k poškodeniu v poslednom kroku mitofágie, lyzozomálnej degradácii, a že narušenie mitofágie súvisí so závažnejšou patológiou ACH. Naše zistenia podporujú hypotézu o dôležitej úlohe mitofágie v patofyziológii ACH.

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba, autofágia, biomarkery, kognícia, krvné biomarkery, mitofágia