

Abstrakt

Alzheimerova nemoc (Alzheimer's disease, AD) je neurodegenerativní onemocnění, na jehož vzniku a rozvoji se podílejí faktory genetické, biochemické i faktory vnějšího prostředí. AD postihuje převážně osoby starší 60 let, ale může se vyskytovat i v časně formě, která je mnohem progresivnější a závažnější. Charakteristickým rysem AD je ztráta kognitivních funkcí, na histologické úrovni pak přítomnost senilních plaků a neurofibrilárních klubek. Diagnostika AD je velmi problematická, s jistotou lze toto onemocnění prokázat až po smrti pacienta. Jediným známým genem, který souvisí s rizikem rozvoje AD je gen pro *Apolipoprotein E* a jeho riziková alela $\epsilon 4$. Z celogenomových asociačních studií vzešlo další množství kandidátních genů pro AD, které by s tímto onemocněním mohly souviset. Kromě genetického pozadí se na vzniku AD podílejí i změny v některých biochemických parametrech včetně steroidních hormonů.

Disertační práce je rozdělena na dvě části – část genetickou a část biochemickou. Genetická část práce je zaměřena na vybrané polymorfismy v kandidátních genech pro AD a na jejich případnou souvislost s poruchami glukózového metabolismu. Celkem bylo vyšetřeno 2172 osob (550 pacientek s gestačním diabetem, 391 pacientů s diabetem 2. typu, 116 jedinců s porušenou glukózovou tolerancí a 1115 odpovídajících zdravých kontrol). Metodou Real-Time PCR byly detekovány vybrané polymorfismy v genech *BINI*, *CLU*, *CRI* a *PICALM*. Výsledky ukázaly, že varianta rs3851179 v genu *PICALM* je asociována se zvýšeným rizikem rozvoje gestačního diabetu, a že souvisí s porušenou glukózovou tolerancí. Dále se tato část práce zaměřila na hledání nových variant v některých exonech vybraných kandidátních genů pro AD. Celkem bylo vyšetřeno 173 osob (97 pacientů s AD a 76 seniorských kontrol). Metodou masivně paralelního sekvenování byly vyšetřeny vybrané exony v genech *APOE*, *BINI*, *CLU* a *CRI*. Všechny varianty nalezené v této části práce byly již popsány. V rámci této studie nebyla nalezena žádná nová varianta, která by mohla mít souvislost s AD.

Biochemická část práce se zaměřila na spektrum vybraných adipokinů, cytokinů, inkretinů a parametrů spojených s neurodegenerací. Celkem bylo vyšetřeno 163 osob (87 pacientů s AD a 76 kontrolních seniorů). Vyšetření byla provedena pomocí multiplexové ELISA metody. Výsledky ukázaly vyšší hladiny visfatinu, resistinu, GLP-1, sCD40L a

enolasy-2 u pacientů s AD oproti kontrolním seniorům. Dále byly u pacientů s AD nalezeny mnohonásobně vyšší hladiny chemokinu RANTES ve srovnání s kontrolním souborem. Dále se tato část práce zaměřila na hladiny steroidních hormonů a na případnou asociaci mezi poměry jejich konjugovaných a nekonjugovaných forem s AD. Vyšetření byla provedena metodou plynové chromatografie s hmotnostním spektrometrem. Výsledky ukázaly snížené hladiny C19 steroidů u pacientů s AD, které ukazují na sníženou aktivitu enzymů v *zona reticularis* nadledviny. Dále byly u pacientů s AD nalezeny vyšší hladiny C21 steroidů ve srovnání s kontrolním souborem, které ukazují na zvýšenou aktivitu enzymů v *zona fasciculata* nadledviny. U pacientů s AD byly nalezeny nižší poměry mezi konjugovanými a nekonjugovanými C19 steroidy. Tento výsledek opět ukazuje na nižší aktivitu enzymů v *zona reticularis*, konkrétně na utlumenou sulfonaci těchto steroidů pomocí enzymu *sulfotransferase family 2A member 1* (SULT2A1).

Disertační práce pomohla přispět k poodhalení genetického i biochemického pozadí AD, které je velmi komplikované. Společně s dalšími studiemi, které se problematikou AD zabývají, by v budoucnu mohla přispět k vytvoření modelu pro lepší diagnostiku AD.