

5. Streszczenie

Choroba Alzheimera jest najczęstszą formą występowania demencji. Sugeruje się, że w przebiegu tej choroby, oprócz zmian neurodegeneracyjnych w tkance mózgowej, dużą rolę odgrywa również przewlekły proces zapalny. Oprócz dobrze zwalidowanych markerów neurodegeneracji poszukuje się obecnie innych wskaźników w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), które mogą odzwierciedlać złożoną etiologię AD. W ostatnim czasie wzrosło zainteresowanie badaniami nad zastosowaniem YKL-40 jako wczesnego biomarkera rozwoju AD.

W związku z tym celem naszych badań było:

- Oznaczenie stężeń YKL-40 w PMR pacjentów z chorobą Alzheimera (AD) oraz łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) i porównanie tych stężeń z grupą kontrolną osób bez zaburzeń funkcji poznawczych.
- Oznaczenie stężeń klasycznych markerów biochemicznych AD ($A\beta_{1-42}$ i współczynnika $A\beta_{42/40}$ oraz białko t-tau i jego fosforylowana forma pTau181) w PMR oraz albumin i immunoglobulin w PMR i surowicy krwi w badanych grupach.
- Określenie zależności pomiędzy stężeniami YKL-40 a stężeniami klasycznych biomarkerów AD w PMR w badanych grupach.
- Określenie zależności pomiędzy stężeniami YKL-40 a parametrami neuroimmunologicznymi (współczynnik albuminowy Qalb oraz współczynniki immunoglobulinowe QIgG, QIgM, QIgA) w badanych grupach.

Grupę badaną stanowiły 63 osoby: 45 pacjentów z chorobą Alzheimera oraz 18 chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Grupę kontrolną obejmowało 23 osoby bez zaburzeń funkcji poznawczych. Materiałem biologicznym wykorzystanym do badań był PMR oraz krew żylna, które dzielono do próbek polipropylenowych i przechowywano zamrożone w temperaturze -80°C do czasu wykonania oznaczeń. Stężenia badanych białek zmierzono przy użyciu techniki immunoenzymatycznej (ELISA), natomiast stężenia albumin i immunoglobulin oznaczono przy użyciu metody nefelometrycznej, a następnie wyznaczono współczynniki albuminowe (Qalb) i immunoglobulinowe (QIg).

Wykazano występowanie różnic istotnych statystycznie pomiędzy stężeniami YKL-40 w PMR pacjentów z AD oraz MCI a grupą kontrolną osób bez zaburzeń funkcji poznawczych oraz najwyższy wzrost stężenia YKL-40 u pacjentów z MCI w porównaniu do grupy kontrolnej, co może wskazywać na udział tego białka w patogenezie ww. schorzeń. Stwierdzono występowanie korelacji pomiędzy stężeniami YKL-40 a stężeniami biomarkerów klasycznych w PMR u chorych z MCI i AD, co sugeruje współlistnienie procesów zapalnych oraz neurodegeneracyjnych w tkance mózgowej podczas rozwoju choroby Alzheimera. Zaobserwowano podwyższone wartości współczynnika albuminowego i QIgG u pacjentów z MCI i AD, co może świadczyć o aktywacji odpowiedzi immunologicznej oraz nieprawidłowej funkcji bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy w przebiegu ww. schorzeń.

Uzyskane wyniki badań wskazują na możliwość wykorzystania oznaczania stężeń YKL-40 we wczesnej diagnostyce choroby Alzheimera i sugerują możliwość powstania nowych form terapii w oparciu o regulację mechanizmów immunologicznych towarzyszących zmianom neurodegeneracyjnym oraz uzasadniają prowadzenie dalszych badań w tym obszarze.

6. Summary

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. It is suggested that in addition to neurodegenerative changes of cerebral tissue, many chronic inflammatory processes may play a role in the course of the disease. Despite of well-established markers of neurodegeneration, the scientists are looking also for other disease indicators in the cerebrospinal fluid (CSF) that underlie complex AD pathologies. Recently, the interest has been grown in the application of YKL-40 as an early biomarker of AD progression.

Thus, the aim of this work was to:

- measure CSF YKL-40 concentrations in mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) patients and to compare them to the non-demented subjects,
- measure the CSF concentrations of classical AD biomarkers ($A\beta_{1-42}$, $A\beta_{42/40}$ ratio, tau protein and its phosphorylated form pTau₁₈₁) as well as CSF and serum levels of albumin and immunoglobulins in tested groups,
- determine any relationships between CSF YKL-40 levels and the concentrations of classical AD biomarkers in tested groups,
- define any connections between CSF YKL-40 concentrations and neuroimmunological parameters such as albumin quotient (Qalb) and immunoglobulin quotients (QIgG, QIgM, QIgA) in tested groups.

The study groups were consisted of 63 patients: 45 AD subjects, 18 individuals with MCI, and 23 controls without cognitive decline. CSF and serum were collected from study subjects into polypropylene tubes and all were kept frozen (-80°C) until assayed. The concentrations of tested proteins were measured using immunoenzymatic method (ELISA) and the levels of albumin and immunoglobulins were determined using nephelometric technique. Then, CSF/serum ratios of albumin and immunoglobulins were established.

It has been shown that CSF YKL-40 concentrations were higher in the MCI and AD patients as compared to the controls without cognitive deficits and the highest CSF YKL-40 levels were demonstrated in MCI subjects as compared to the control group, which may indicate a possible involvement of this protein in the pathogenesis of above mentioned disorders. Moreover, it has been found that CSF YKL-40 concentrations correlated with CSF levels of classical AD biomarkers, which may imply that both neurodegeneration and neuroinflammation processes can coexist in neuronal tissue of MCI and AD patients. It has been shown that albumin and IgG quotients were increased in MCI and AD individuals, which may lead to the activation of the immune response as well as decreased stability and increased permeability of the blood-brain barrier in MCI and AD patients.

Our results suggest the opportunity of using the measurements of CSF YKL-40 levels in the early diagnosis of Alzheimer's disease and may also lead to design new therapies based on the adjustment of immunological mechanisms occurring in the course of neurodegeneration pathologies, which justify future research to be conducted in this field.