

## BIOMARKERËT NË SËMUNDJEN E PARKINSONIT



Erblin Jashari

Doktor i Mjekësisë

## Abstrakti

## Hyrje:

Sëmundja e Parkinsonit (PD) është një çrregullim neurodegjenerativ i rëndë që prek miliona njerëz në mbarë botën. Diagnostikimi i hershëm i PD-së është një sfidë për shkak të mbivendosjes së simptomave me çrregullime të tjera neurologjike. Biomarkerët e imazherisë dhe ata biokimikë mund të përmirësojnë ndjeshëm diagnozën dhe monitorimin.

Qëllimi i punimit: Ky studim synon të analizojë rolin e biomarkerëve dhe teknologjive të imazherisë në diagnozën dhe monitorimin e sëmundjes së Parkinsonit.

Materiali dhe metodologjia Punimi i përket llojit të hulumtimeve "rishikim i literaturës ekzistuese", e cila bazohet në punime shkencore të publikuara nga institutet e licencuara, respektivisht punimeve të publikuara sidomos në PubMed.

Rezultatet: Rezultatet treguan ulje të ndjeshme të përthithjes së dopaminës në kaudatë dhe putamen, si dhe rritje të citokinave inflamatore te pacientët me PD. Këto gjetje sugjerojnë përfshirjen e inflamacioneve në patogjenezën e sëmundjes.

Përfundimi: Biomarkerët e bazuar në imazheri dhe analizat biologjike ofrojnë një qasje të fuqishme për diagnozën e hershme dhe monitorimin e PD-së, duke hapur rrugën për terapitë e personalizuara.

Fjalët kyçe: Sëmundja e Parkinsonit, biomarkerët,  $\alpha$ -sinukleinë, citokina.

## Hyrje

Sëmundja e Parkinsonit (PD) është një çrregullim kronik dhe progresiv neurodegjenerativ që rezulton nga humbja e neuroneve dopaminergjike brenda substantia nigra (SN) dhe manifestohet me një gamë të gjerë simptomash motorike dhe jo-motorike (1, 2). Si çrregullimi i dytë më i

zakonshëm neurodegjenerativ, PD prek 1% të njerëzve mbi moshën 60 vjeç dhe 3% të atyre mbi 80 vjeç (3). Edhe pse janë bërë arritje të mëdha në kuptimin e PD gjatë mbi 200 viteve të kërkimeve mbi këtë sëmundje (4), kriteret diagnostikuese për PD ende bazohen në identifikimin e vetëm simptomave motorike, përkatësisht bradikinezi plus rigiditet dhe tremor në qetësi, të cilat ndodhin vite pasi procesi neurodegjenerativ ka filluar (2). Për më tepër, edhe kur kriteret e reja diagnostikuese zbatohen saktë, shkalla e gabimit në diagnozë është ende e lartë (16%-20%) për shkak të mbivendosjes së konsiderueshme klinike midis çrregullimeve parkinsoniane (5). Diagnoza e vonuar dhe diagnoza e gabuar ndikojnë negativisht në përfitimet terapeutike të terapive që modifikojnë sëmundjen. Prandaj, ekziston një nevojë urgjente për të bërë përpjekje për të zbuluar dhe identifikuar biomarkera të besueshëm dhe të saktë për PD.

## Shenjat dhe simptomat klinike

Shenjat dhe markerët klinikë më të rëndësishëm diagnostikues dhe prognostikë të sëmundja e Parkinsonit (PD) janë ende simptomat motorike, të cilat janë gjithashtu thelbësore për monitorimin e përgjigjes ndaj terapisë simptomatike. Shenja kryesore e parkinsonizmit është bradikinezia, e shoqëruar me tremor në qetësi ose me rigiditet, ose të dyja së bashku. Disa nga shenjat e tjera përfshijnë: Çrregullimi i gjumit REM, disfunksioni olfaktiv (hiposmia), pagjumësia, kapsllëku (në 80% të pacientëve), depresioni (në 35% e pacientëve), dobësimi kognitiv, disfunksioni vizual etj. (9).

Biomarkerët e gjetur në lëngjet biologjike, inde dhe ato gjenetike

Në lëngun cerebrospinal: Metabolizmi i ndryshuar i  $\alpha$ -sinukleinës në sistemin nervor qendror (CNS) ka një rol qendror në patogjenezën e sëmundjes së Parkinsonit (PD) dhe mund të manifestohet gjithashtu në periferi. Studimet e kryera vitet e fundit janë përqendruar në përcaktimin e llojeve të  $\alpha$ -sinukleinës në lëngje dhe inde të ndryshme.

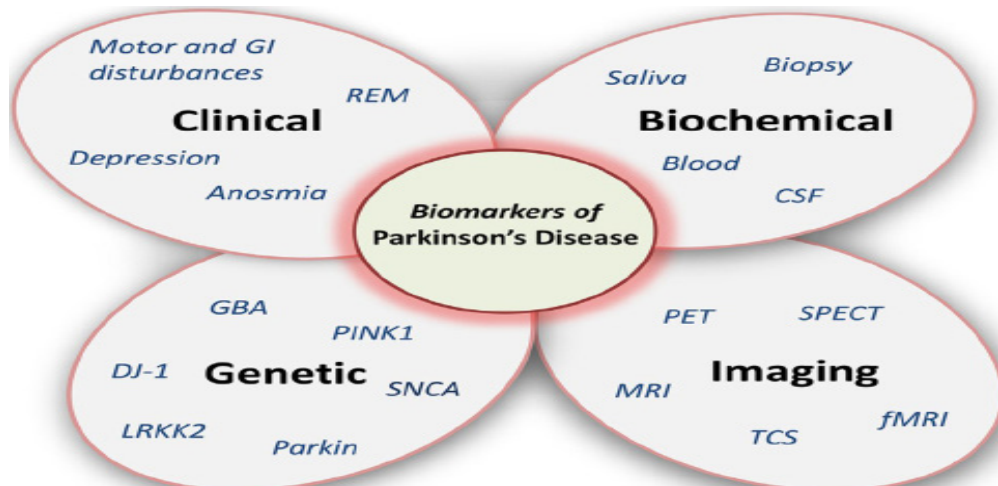


Figura 1. Biomarkerët e sëmundjes së Parkinsonit (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439946/>).

Korrespondenca:  
erblinjashari64@gmail.com

## BIOMARKERËT NË SËMUNDJEN E PARKINSONIT



Erza Jashari

Student i Mjekësisë

Edhe pse  $\alpha$ -sinukleina shprehet kryesisht nga qelizat neuronale si një proteinë citoplazmatike në formën e saj natyrore ose në forma të agreguara patologjike (oligomerike, të fosforiluara), për shkak se ka qasje edhe në hapësirën jashtëqelizore, ajo mund të zbulohet në lëngun cerebrospinal. Për shkak të vëzhgimeve të viteve të fundit që kanë lidhur nivelet e  $\alpha$ -sinukleines në lëngun cerebrospinal me PD, disa kanë spekuluar se ato mund të reflektojnë ashpërsinë e sëmundjes. Biomarkerë të tjerë të mëdhenj potencialë në lëngun cerebrospinal të studiuar përfshijnë DJ-1, mutacionet e të cilit janë një shkak i rrallë i PD (9).

Në gjak: Gjaku ka qenë gjithashtu një objektiv për testimin e DJ-1, një proteinë që përfshihet në patogjenezën e PD përmes stresit oksidativ dhe disfunksionit mitokondrial. Testimi i niveleve totale të DJ-1 tek pacientët me PD ka prodhuar rezultate kontradiktore. Një tjetër biomarker i gjakut është urati në serum (një nga antioksidantët kryesorë të njerëzimit), nivelet e të cilit janë njohur për 20 vjet që janë më të ulëta tek personat me PD sesa tek njerëzit e shëndetshëm. Biomarkerë të tjerë të bazuar në gjak për PD përfshijnë faktorin e rritjes epidermale, niveli i të cilit korrelohet me performancën kognitive në PD dhe apolipoproteina A1, e cila duket se ul rrezikun e zhvillimit të sëmundjes (9).

Në inde: Trakti gastrointestinal përmban sistemin më të madh nervor jashtë sistemit nervor qendror (CNS) që është i arritshëm për të marrë biopsi me anë të endoskopisë. Megjithatë, studimet e fundit tregojnë rezultate kontradiktore në lidhje me zbulimin e  $\alpha$ -sinukleines në traktin gastrointestinal si një biomarker i mundshëm për PD. Agregimet e  $\alpha$ -sinukleines në traktin gastrointestinal/gjëndrat pështymore janë ende të pakënaqshme në terma të specifikës dhe ndjeshmërisë dhe, për këtë arsye, nuk janë të përshtatshme për të shërbyer si një biomarker diagnostik i besueshëm  $\alpha$ -sinukleina e fosforiluar në biopsinë e lëkurës ka treguar se është e ndjeshme (55-100%), dhe gjithashtu shumë specifike (>90%) për PD dhe fazën prodromale të PD-së. Në mënyrë të

ngjashme, biopsia e gjëndrës submandibulare tregon premtim të konsiderueshëm (11).

Gjenetikë: Provat nga studimet mbi familjet dhe binjakët, së bashku me përparimet në gjenetikën molekulare, kanë treguar një kontribut të rëndësishëm gjenetik në patogjenezën e sëmundjes së Parkinsonit (PD). Shkaku më i zakonshëm monogjenik i PD është mutacioni i gjenit autosomal dominant LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase), një gjen kompleks, roli i të cilit në neurodegenerim nuk është kuptuar plotësisht. Mutacioni G2019S në gjenin LRRK2 përfaqëson mutacionin patogjen më të zakonshëm të identifikuar në PD në mbarë botën, duke përbërë deri në 1-6% të rasteve sporadike dhe 3-19% të rasteve familjare të PD, me frekuenca edhe më të larta te hebrenjtë Ashkenazi. Mutacionet e glukocerebrozidazës (GBA), së bashku me variantet e LRRK2, janë faktorët më të zakonshëm gjenetikë të rrezikut për PD të shfaqur në moshë të vonshme (11).

### Markerët e imazherisë

Një numër gjithnjë në rritje i testeve të imazherisë janë premtuese për të treguar ndryshimet e hershme të pacientët me PD, dhe si një masë e pavarur e progresionit të sëmundjes, me karakter më të ulët të ndjeshmërisë ndaj efektit të subjektivitetit, medikamenteve dhe placebo. Ndër studimet e imazherisë për PD, neuroimazheria e sistemit dopaminergjik ka marrë më shumë vëmendje. Tomografia e emetimit të një fotoni të vetëm për transportuesin e dopaminës (DAT-SPECT) dhe tomografia e emetimit pozitronik me fluorodopa (F-DOPA PET) janë përdorur për të zbuluar ndryshimet neurokimike në sistemin e dopaminës. Shumica e studimeve mbi imazherinë e DAT-SPECT të pacientët me PD kanë treguar një saktësi të lartë diagnostikuese me një ndjeshmëri prej 79%-100% dhe specifikë prej 80%-100%. Ashtu si studimet me DAT-SPECT, imazheria F-DOPA PET identifikon uljen e përthithjes së F-DOPA në kaudatë dhe putamen të pacientëve me PD. Teknikat e avancuara të imazherisë me

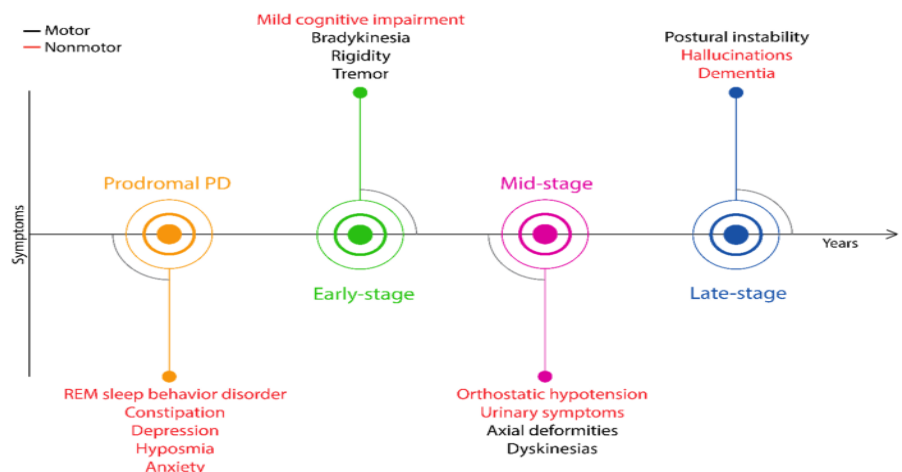


Figura 2. Kronologjia e shenjave klinike të shprehura gjatë sëmundjes së Parkinsonit (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438686/>).

Korrespondenca:  
erza.jashari1@student.uni-pr.edu

rezonancë magnetike (MRI), kanë treguar premtime për diagnostikimin e hershëm të PD dhe monitorimin e progresionit të sëmundjes. Neuromelanina MRI (NM-MRI) është një teknikë e re që pasqyron humbjen e neuroneve që përmbajnë neuromelaninë, ku intensiteti i sinjalit në substantia nigra është shumë i ulët te pacientët me PD. Megjithatë kjo teknikë duket premtuese, roli i MRI në diagnostikimin e hershëm dhe monitorimin e progresit të PD mbetet ende për t'u përcaktuar plotësisht (12).

**Biomarkerët e lidhur me inflamacionin**

Provat në rritje mbështesin rolin e inflamacionit si një forcë matëse në patogjenezën e PD. Neuroinflamacioni lidhet me aktivizimin jonormal të mikroglieve dhe nivele të ndryshuara të mediatorëve inflamatorë në trurin e pacientëve me PD. Shumë studime kanë treguar se nivelet e citokineve inflamatore në lëngun cerebrospinal (CSF) dhe plazmën, të tilla si faktori i nekrozës tumorale (TNF)-a, interleukina (IL)-1b, IL-4, IL-6 dhe IL-10, janë ndjeshëm më të larta te pacientët me PD

sesa te individët e shëndetshëm (12).

**Qëllimi i punimit**

Ky studim ka për qëllim shqyrtimin e rolit të biomarkerëve dhe teknologjive të imazherisë në diagnozën dhe monitorimin e sëmundjes së Parkinsonit.

**Materiali dhe metodat**

Punimi i përket llojit të hulumtimeve "rishikim i literaturës ekzistuese", e cila bazohet në punime shkencore të publikuara nga institutet e licencuara, respektivisht punimeve të publikuara sidomos në PubMed.

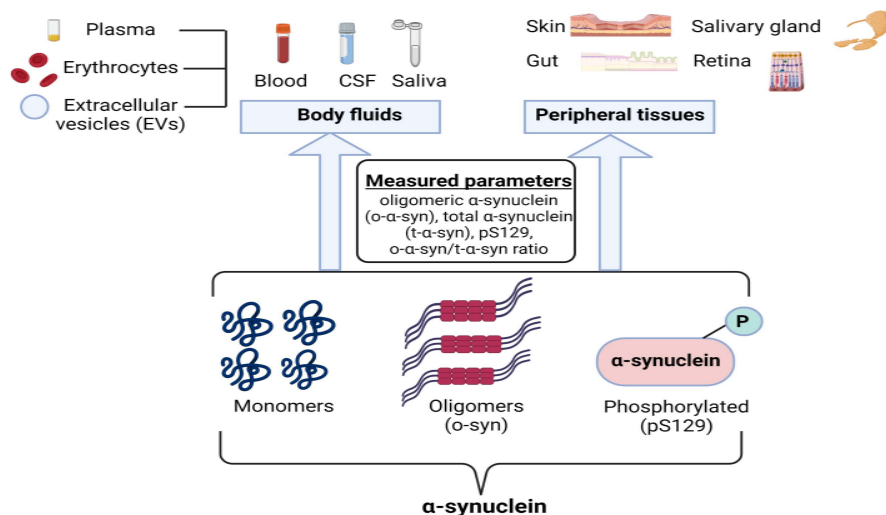
**Rezultatet**

Në studimin tonë, u përqendruam në biomarkerët neuroimazherikë dhe ato biokimikë për diagnostikimin e sëmundjes së Parkinsonit (PD). U analizuan ndryshimet në sistemin dopaminergjik duke përdorur teknika si tomografia e emetimit të një fotoni të vetëm (DAT-SPECT) dhe tomografia e emetimit pozitronik me fluorodopa (F-DOPA PET). Rezultatet treguan se këto

metoda ishin të sakta për identifikimin e reduktimit të përthithjes së dopaminës në rajonet e kaudatit dhe putamenit, me ndjeshmëri dhe specifikë të lartë. Në lëngun cerebrospinal (CSF), vërejtëm se nivelet e citokineve inflamatore ishin më të larta tek pacientët me PD në krahasim me individët e shëndetshëm, duke sugjeruar përfshirjen e inflamacioneve në patogjenezën e sëmundjes. Gjithashtu,  $\alpha$ -sinukleina e fosforiluar e gjetur në biopsitë e gjendrës submandibulare dhe lëkurës rezultoi të jetë premtuese si një biomarker për PD .

**Diskutimi dhe përfundimet**

Rezultatet e studimit tregojnë rëndësinë e përdorimit të një qasjeje multidisiplinore për diagnostikimin dhe monitorimin e PD, ku kombinohen të dhënat neuroimazherike me biomarkerët e gjetur në lëngjet biologjike, indet dhe ato gjenetike. Teknikat si DAT-SPECT dhe F-DOPA PET kanë dëshmuar vlerë të lartë në identifikimin e ndryshimeve neurokimike në fazat e hershme të sëmundjes. Megjithatë, përdorimi i  $\alpha$ -sinukleinës si biomarker



**$\alpha$ -synuclein as a biomarker of Parkinson's Disease**

Figura 3. Format e ndryshme të  $\alpha$ -Sinukleinës si biomarkerë të mundshëm në sëmundjen e Parkinsonit (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305577/>).

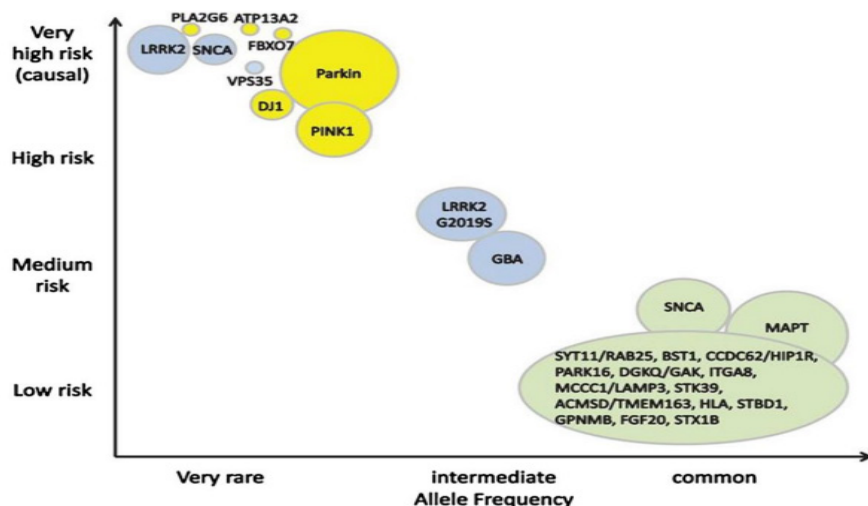


Figura 4. Faktorët gjenetikë të rrezikut për sëmundjen e Parkinsonit (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145631/>).

në CSF dhe biopsitë e lëkurës dhe traktit gastrointestinal paraqet një potencial të madh për diagnostikim më të saktë, por kërkohet më shumë kërkim për përmirësimin e ndjeshmërisë dhe specifikës së këtyre metodave. Në përfundim,

zhvillimi i biomarkerëve të rinj dhe teknologjive më të avancuara për imazherinë do të mund të përmirësojë ndjeshëm diagnozën e hershme dhe monitorimin e progresit të PD, duke ndihmuar gjithashtu në personalizimin e terapeve.

#### Referencat:

1. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2.

2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386:896-912.

3. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10.

4. Li S, Le W. Milestones of Parkinson's disease research: 200 years of history and beyond. *Neurosci Bull.* 2017;33:598-602.

5. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;86:566-576.

6. Delenclos M, Jones DR, McLean PJ, Uitti RJ. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22(Suppl 1):S110. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.048.

7. Váradi C. Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biol.* 2020;9(5):103. Available from: <https://www.mdpi.com/journal/biology>.

8. Ganguly U, Singh S, Pal S, Prasad S, Agrawal BK, Saini RV, Chakrabarti S. Alpha-Synuclein as a Biomarker of Parkinson's Disease: Good, but Not Good Enough. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:702639. doi: 10.3389/fnagi.2021.702639.

9. Cova I, Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(9):1417-1432. doi: 10.1007/s00702-018-1910-4.

10. Munhoz RP, Tumas V, Pedrosa JL, Silveira-Moriyama L. The clinical diagnosis of Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2024; 82(6). doi: 10.1055/s-0043-177775.

11. Hustad E, Aasly JO. Clinical and Imaging Markers of Prodromal Parkinson's Disease. *Front Neural.* 2020;11:395. doi: 10.3389/fneur.2020.00395.

12. Li T, Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neurosci Bull.* 2020;36(2):183-194. doi: 10.1007/s12264-019-00433-1.

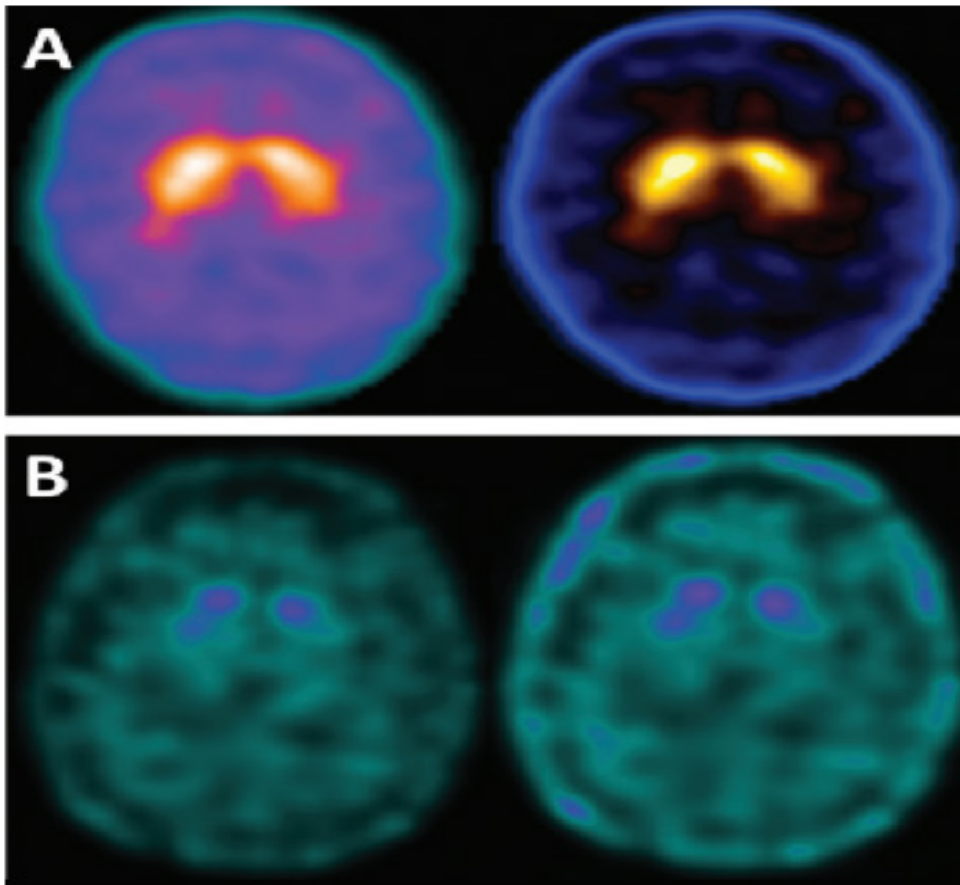


Figura 5. DAT-SPECT me  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1. Figura (A) tregon një DAT-SPECT normal nga një subjekt i shëndetshëm, ndërsa figura (B) zbulon një ulje të theksuar të dopaminës të një pacient me sëmundjen e Parkinsonit (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38325391/>).